Experimentelle Untersuchungen

über die

Aetiologie der Geschwülste.

Von

Dr. G. Leopold,
Privatdocenten der Gynäkologie und Hebammenlehrer am klinischen Institut
für Geburtshülfe in Leipzig.

Mit drei Tafeln.

(Separatabdruck aus Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie
und für klinische Medicin. Fünfundachtzigster Band. 1881.)



Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie der Geschwülste.

Von Dr. G. Leopold,
Privatdocenten der Gynäkologie und Hebammenlehrer am klinischen Institut für Geburtshülfe in Leipzig.

(Hierzu Taf. X—XII.)

In den letzten Jahren hat die Lehre Cohnheim's, dass die Geschwülste auf embryonaler Anlage beruhen, das lebhafteste Interesse hervorgerufen und der Forschung über die Aetiologie der Geschwülste neue Bahnen vorgeschrieben. Seine Lehre gipfelt bekanntlich in dem Satze, dass es ein Fehler, eine Unregelmässigkeit der embryonalen Anlage ist, in der die eigentliche Ursache einer späteren Geschwulst gesucht werden muss, — dass eine Geschwulst als eine atypische Gewebsneubildung von embryonaler Anlage zu definiren ist[1]).

Zur Begründung dieser Theorie hat Cohnheim selbst eine ganze Reihe von Thatsachen angeführt. In erster Linie die Vererbung der Geschwülste, dann das congenitale Auftreten derselben. Und hierbei setzt er auseinander, dass nicht immer eine Geschwulst selbst als angeboren verlangt wird, sondern nur die Anlage dazu, d. h. die Existenz desjenigen über das physiologische Maass hinaus producirten Zellenquantum, aus dem eine Geschwulst sich entwickeln kann. Mag sich nun ein überschüssiger oder abnormer Zellenhaufen inmitten eines mit ihm oder nicht mit ihm übereinstimmenden Gewebes befinden: der Zellenhaufen hat in Folge seiner embryonalen Natur die Fähigkeit sich enorm zu vermehren, wozu es nur einer vermehrten Blutzufuhr bedarf, welche z. B. zur Zeit des stärksten kindlichen Wachsthums, oder zur Zeit der Pubertät, oder der Menstruation, der Schwangerschaft etc. in besonders hohem Grade im menschlichen Körper angetroffen wird. Hiernach ist es

[1]) Vorlesungen über allgemeine Pathologie. 1877. Hirschwald. Bd. I. S. 635 u. 650.

begreiflich, dass in den Lebensperioden, wo in gewissen Theilen eine erhöhte Blutzufuhr statt hat, auch das Wachsthum des embryonalen Zellenhaufen ein verstärktes ist; daher das Wachsthum von Geschwülsten der Haut und Knochen an die Pubertät, von Geschwülsten der Genitalien an die Zeit der Menstruation und Schwangerschaft etc. mit Vorliebe geknüpft ist.

Zur Unterstützung seiner Theorie weist Cohnheim ferner darauf hin, dass mit ihr die Eigenthümlichkeiten der Geschwülste einigermaassen erklärt werden können. So führt er das Vorkommen gewisser Tumoren an bestimmten Localitäten an; erörtert ferner, dass auch die heterologen Gewächse eine ausgesprochene Gesetzmässigkeit in Bezug auf ihre Localität innehalten; und betont endlich als das interessanteste und principiell bedeutsamste Factum, dass ganze Kategorien von Geschwülsten grosse Uebereinstimmung mit embryonalen Gewebsformen haben.

Cohnheim führt mit kurzen Worten jede ächte Geschwulst auf verirrte oder unverbraucht liegengebliebene embryonale Zellenhaufen zurück, welche zu einer bestimmten Zeit durch bestimmte Einflüsse zum Wachsthum angeregt werden und durch fortwährende Vermehrung der zelligen Elemente die endliche Geschwulst hervorbringen. Demnach fällt die erste Anlage einer Neubildung in die allerfrüheste Zeit des Fötallebens, ist nicht grober, sondern fein anatomischer Art und ist schliesslich genau so als eine Missbildung aufzufassen, wie es jede grobsinnliche Missbildung ist, welche ja ebenfalls nur auf Störungen in der ersten Anlage des Embryo zurückgeführt werden kann.

Viel ist schon für und wider diese Theorie Cohnheim's geschrieben worden. Einzelne haben sie angefochten, ohne aber genügende Gegengründe anzuführen. Manche machen in ihrer Polemik den Eindruck, als ob sie sich gegen die neue Lehre lebhaft wehrten und doch im Grunde ihr schon zugethan sind. Wiederum nicht wenige Autoren haben ihr besonders durch die Casuistik congenitaler Neoplasmen reichhaltiges Beweismaterial zugeführt und neue Anhänger der Theorie erworben. Und in der That, mag auch für den Einen oder Anderen noch manches gewichtige Bedenken über die Haltbarkeit jener Lehre vorliegen — soviel ist gewiss, dass sie eine gewaltige Ueberzeugungskraft ausübt und, wie Gusserow mit Recht sagt, insofern als eine befreiende That gelten

kann, als sie uns endlich einmal wieder andere und zwar anatomische Wege weist für die Forschung nach den Ursachen der Geschwulstbildung.

Nach zwei Richtungen hin muss meines Erachtens die Aetiologie der Geschwülste verfolgt werden: einmal durch die entwickelungsgeschichtliche grob- und feinanatomische Untersuchung der fötalen und kindlichen Organe und andererseits durch das Experiment.

Den letzteren Weg habe ich im Laufe der letzten zwei Jahre betreten, indem ich mittelst Implantation embryonaler Gewebe in Organe anderer Thiere künstlich Geschwülste hervorzubringen versuchte.

Einen wichtigen Fingerzeig gaben hierbei die Erfahrungen, welche frühere Autoren mit Hülfe ähnlicher Versuche gewonnen hatten.

Um über die Entstehung der Iriscysten Aufklärung zu erhalten, hatte van Dooremal[1]) den Versuch gemacht, bei Hunden und Kaninchen verschiedene Stoffe (Papier, Haare) und lebende Gewebe in die vordere Augenkammer zu bringen. Diese Versuche gaben zwar über die Cysten keinen genügenden Aufschluss, zeigten aber, dass die eingebrachten Theile ausgestossen oder abgekapselt und abgestorben gefunden werden. In anderen Fällen verklebten eingepflanzte Gewebe mit den zunächst liegenden Gebilden im Auge, wurden von ihnen aus ernährt und mit Gefässen versehen. Implantirte Lippenschleimhaut bildete sich zu einer kleinen Geschwulst um und es wurde dadurch gezeigt, dass lebendes Epithel mit der Basis, auf der es ruht, in das Auge gebracht, darin fortwuchern kann.

Von grossem Interesse sind ferner die Versuche von Goldzieher[2]) und Schweninger[3]).

Der Erstere sah lebensfähige Gebilde jeder Art, welche in die vordere Augenkammer implantirt wurden (Conjunctiva, Nasenschleimhaut, Cornea, Nervengewebe, Tuba), sehr bald anheilen und von Blutgefässen der Iris, der Conjunctiva oder Sclera ernährt werden. Diese Gebilde wurden entweder abgekapselt und schrumpften; oder

[1]) Graefe's Archiv Bd. XIX. Abth. III. N. XII.
[2]) Archiv f. experiment. Pathologie. II. 387.
[3]) Zeitschrift für Biologie. XI. 341.

sie entwickelten sich weiter, und zwar nicht regellos, sondern entsprechend dem physiologischen Typus des eingebrachten Gewebes. So zeigte sich, dass die implantirte Tuba schon 15 Tage nach der Operation in allen ihren Schichten gleichmässig hyperplasirt war, während an der Nasenschleimhaut 31 Tage nach der Implantation hauptsächlich das Epithel fortwucherte, dagegen der bindegewebige Theil geschrumpft war. Schweninger benutzte epitheliale Gebilde neu geborener Thiere zur Trans- und Implantation. Es gelang ihm, Haare, denen an der Wurzel Zellenschichten der äusseren Wurzelscheide noch anhafteten, auf frischen Granulationen anheilen zu lassen, wobei er beobachtete, dass von dieser Stelle aus leicht eine Ueberhäutung zu Stande kommt, ähnlich wie sie nach der Hauttransplantation geschieht. Aus einer zweiten Versuchsreihe ging ferner hervor, dass solche Haarwurzelscheiden in die vordere Augenkammer gebracht mit der Iris direct verwachsen, beziehungsweise anheilen können, sowie dass nach ihrem ursprünglichen Typus von diesen Zellen aus z. B. in der Zeit von 3½ Monaten eine selbständige epitheliale Wucherung entstehen kann.

Zielonko[1]) implantirte Hornhaut in den Lymphsack des Frosches und fand, dass nur die untersten Epithelschichten im Stande sind, neues Epithel zu produciren, die oberen nicht.

Cohnheim und Maas[2]) suchten experimentell die Frage zu beantworten, ob ein von seinem Mutterboden losgetrenntes Gewebsfragment im Innern eines Blutgefässes, in dem es stecken geblieben ist, zu wachsen und neues Gewebe zu produciren vermag. Sie brachten dazu frisch von der Tibia abgetrennte Periostlappen Kaninchen, Hunden und besonders Hühnern durch die Vena jugularis in die Verästelung der Lungenarterien und hatten ein positives Ergebniss. Denn die Lappen vascularisirten sich, wie ein einfacher Thrombus, von den Vasa vasorum der betreffenden Arterie aus, und producirten innerhalb zweier Wochen erst Knorpel, dann ordentlichen, völlig legitimen Knochen, ohne jede sonstige Mitbetheiligung Seitens der Gefässwand. Aber diese Knochenplatten waren immer und ausnahmslos innerhalb der nächstfolgenden Wochen wieder verschwunden. Denn in der vierten Woche nach dem Experiment trafen sie gewöhnlich nur noch kleine derbe Rudimente

[1]) Medic. Centralblatt. 1873. N. 56.
[2]) Dieses Archiv LXX. 161.

an und fanden nach der fünften Woche niemals auch nur die Spur von dem Periostpfropf vor.

Hatten die bisherigen Untersucher und viele Andere mehr zu ihren Versuchen nur Gewebe von geborenen Thieren verwandt, so schlug Zahn[1]) einen anderen Weg ein. Er benutzte hauptsächlich Kaninchen und wählte als Implantationsort das Unterhautzellgewebe, die Conjunctiva, vordere Augenkammer, Submaxillardrüse, Nieren, Hoden und Blutgefässe. Er begann mit dem Hyalinknorpel von den Rippen geborener Thiere. Mochte er nun die Implantation bei demselben Thiere oder einem anderen der gleichen Gattung vornehmen, niemals sah er ein Wachsthum des Knorpels erfolgen.

Dieser wurde vielmehr von einer Bindegewebskapsel eingehüllt, seine Zellen verfetteten, während die Zwischensubstanz unverändert zu bleiben schien.

Sofort aber änderten sich die Resultate, als er embryonales Gewebe implantirte. Denn nachdem er mittelst eines feinen Glasröhrchens embryonalen Knorpel, der in Amnionflüssigkeit zerstückelt war, bei einem Kaninchen in die Vena jugularis externa injicirt hatte, fand er 50 Tage danach in dem umhüllenden Bindegewebe der Vene zwei Knorpelkerne, von denen der eine die Grösse einer Erbse hatte. Nach seiner Annahme stammten diese Knoten von Keimen her, welche beim Einführen oder Ausziehen der Glasröhre durch Ausfluss eines Tropfens Amnionflüssigkeit an der betreffenden Stelle liegen geblieben waren. In den Lungen dieses Thieres fand er ausserdem hauptsächlich an deren Oberfläche eine Anzahl von Knorpelknötchen, welche äusserlich kleinzelligen Hyalinknorpel, innerlich zum Theil verkalkte Stellen aufwiesen.

Gleich günstige Resultate erhielt Zahn, wenn er von der Katze dem Kaninchen implantirte. Ferner benutzte er Stückchen eines Enchondroms vom Oberkiefer einer alten Frau, um sie in den Blutstrom und in die vordere Augenkammer verschiedener Thiere einzuführen. Bei zwei derartig operirten Thieren fand er nach 80 Tagen verschiedene Ergebnisse. Die Stückchen in der vorderen Augenkammer waren völlig oder fast gänzlich resorbirt; in den Resten zeigten sich die Knorpelzellen verfettet. In der Lunge dagegen fand er bei einem der beiden Kaninchen zwei kleine Knorpel-

[1]) Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme. Congrès medical international de Genève 1878.

stücke, ähnlich denen in der Augenkammer, während bei dem anderen Thier ein Knorpelstückchen gewachsen war und Vermehrung der Zellen zeigte.

Dieselben günstigen Resultate ergaben sich mit fötalem Knochengewebe, nur mit dem Unterschiede, dass, wenn dasselbe ein Gefässsystem enthielt, die Gefässe der Umgebung sich vermehrten und die Ernährung des eingepflanzten Stückchens übernahmen.

Implantirte er endlich ein ganzes Organ, z. B. einen Oberschenkel, so wuchs dieser weiter unter annähernder Beibehaltung seiner Form, wenn er sich auch der Gestalt des zur Implantation benutzten Organs anpasste. Ausserdem entwickelten sich auf seiner Diaphyse Exostosen und auf den Epiphysen Enchondrome.

Auf Grund dieser Versuche erklärt nun Zahn seine und der früheren Autoren scheinbar widersprechenden Ergebnisse dahin, dass sich negative Resultate immer herausstellten, wenn von erwachsenen Thieren bereits fertiges Gewebe wie Knorpel, Cornea, Nerven zur Implantation verwendet wurde; positive dagegen, wenn von erwachsenen Thieren Theile benutzt wurden, wie z. B. Periost oder die tieferen Lagen der Epithelien, welche der fötalen Stufe nahe stehen. Er sieht in der Möglichkeit von einem Thier auf das andere ohne Berücksichtigung der Gattung mit Erfolg fötales Gewebe übertragen zu können, den Beweis, dass dieselben fötalen Gewebe verschiedener Thiere gleichwerthig sind, und dass überhaupt die embryonalen Gewebe den pathologischen, speciell den Neubildungen sehr nahe stehen.

Es ist wohl einleuchtend, dass diese Versuche Zahn's dem embryonalen Gewebe eine ganz ungewöhnliche Bedeutung gegeben haben. Als ich mir nun die Frage vorlegte, wie man in der experimentellen Erforschung der Aetiologie der Geschwülste vorzugehen hätte, ergab sich sofort, dass sich ein Resultat nur erzielen liesse, wenn Schritt für Schritt eine Thatsache als gesichert an die andere gereiht werden könnte. Daher glaubte ich die Versuche so anstellen zu müssen, dass sie nicht allein die Ergebnisse der früheren Autoren, besonders die von Zahn einer Prüfung unterzögen, sondern auch dabei feststellten, ob sich implantirte embryonale Theile aus den verschiedensten Tagen des Fötallebens in ihrer späteren Umgestaltung nicht auch verschieden untereinander verhalten. Ferner überlegte ich, ob nicht kleinste Stückchen eines Fötus, einem an-

deren Organismus implantirt, viel schneller mit der Nachbarschaft durch Blutgefässe in Verbindung treten und wuchern möchten, als grössere Stücke, eventuell ganze embryonale Organe. Daher wurden hauptsächlich Stückchen von 1—2 Cubmm. Grösse verwandt. Um aber auch das Geschick grösserer implanter Massen zu verfolgen, und um der Vollständigkeit Genüge zu leisten, wurden in mehreren Versuchen — wie schon von Zahn geschehen — auch ganze fötale Körpertheile zur Implantation benutzt.

Nach diesen Gesichtspunkten entwickelten sich von selbst fünf grössere, aus einzelnen kleineren bestehende Versuchsreihen, indem Körpertheile und kleinste Stückchen implantirt wurden von 8 Cm., 6 Cm., 4 Cm. und 2½ Cm. langen Kaninchenembryonen[1]) und endlich zur Controle Stückchen von geborenen Kaninchen. Zu den 61 Einzelversuchen wurden nur Kaninchen verwendet; und zwar wurde 38mal in die vordere Augenkammer, 2mal in die Vena jugularis externa, 21mal in die Bauchhöhle, in mehreren Fällen gleichzeitig in Augenkammer und Bauchhöhle, resp. in letztere und in das Unterhautzellgewebe der Rückenhaut implantirt. Zur Implantation selbst wurde Knorpel, Knochen, Haut mit Haaren, Darm, — ferner ganze Extremitäten mit oder ohne Haut und Nägeln, das ganze Herz, eine grössere Partie Rippen, der ganze Kopf eines Fötus, — ferner zu den Controlversuchen von erwachsenen Thieren Rippenknorpel, Knorpel vom Processus xyphoideus, Musculatur vom Herzen, Magen und Dickdarm benutzt. Da aber die überwiegende Zahl der Versuche mit Knorpel vorgenommen wurde, so bezieht sich die folgende Darstellung hauptsächlich auf die Schicksale dieses Gewebes. Die Veränderungen anderer implantirter Embryonalgewebe zu schildern, behalte ich mir für eine spätere Mittheilung vor.

Zunächst aber noch einige allgemeine Bemerkungen über Operationsmethode und das weitere Verhalten der Thiere. Es ist selbstverständlich, dass alle Versuche unter möglichst sorgfältigen antiseptischen Cautelen erfolgten. In Folge dessen sind nur zwei Kaninchen gestorben; das eine an Peritonitis in Folge von Vorfall

[1]) Die reifen Kaninchenföten waren im Durchschnitt 8 Cm. lang. Nach Kölliker (Entwicklungsgeschichte. 2. Aufl. 1879. S. 426) entsprechen 6 Cm. lange Föten einem Alter von 24 Tagen, 4 Cm. lange dem von 21 und 2—2½ Cm. lange einem Alter von 17—18 Tagen; gehören also sämmtlich der zweiten Hälfte der Schwangerschaft an.

der Därme, nachdem am sechsten Tage die Nähte der Bauchhaut entfernt worden waren; das andere an Panophthalmitis; es war das von sechs nach einander operirten Thieren das letzte, bei dem jedenfalls die betreffenden Instrumente nicht mehr die genügende Reinlichkeit hatten. Als bester Ort zur Implantation in die Bauchhöhle wurde nach dem Vorgang anderer Autoren die Linea alba dicht unterhalb des Processus xyphoideus gewählt; ein 1 Cm. langer Schnitt genügte; Peritoneum und Bauchhaut wurden meistens zusammen vernäht; die Nähte nach der einen üblen Erfahrung sich selbst überlassen. Es trat fast stets Verklebung per primam, höchst selten ein kleiner Eiterknoten ein. Zur Einpflanzung in die vordere Augenkammer, einer Methode, die sich auch hier auf das Glänzendste bewährte, ist vor Allem, wenn sie tadellos gelingen soll, die absoluteste Fixation des Thieres nöthig, die am besten durch Einwickeln des ganzen Thieres bei gestreckten Extremitäten mit Freilassen des Kopfes geschieht. Nach Fixation des Bulbus mit einer Hakenpincette wurde von der Sclera her die vordere Augenkammer geöffnet, etwas Kammerwasser herausgelassen, das betreffende Embryonaltheilchen mit feiner Pincette in der Regel bis vor die Pupille geschoben und unmittelbar darauf wie in den nächsten Tagen Atropin in das Auge getröpfelt.

Der grössten Sorgfalt bedarf die Präparation der zur Einpflanzung bestimmten Theilchen. Erst wenn Alles zum Beginn des Versuches vollkommen vorbereitet war, wurde ein schwangeres Thier getödtet, dem Uterus ein Embryo entnommen und sofort in erwärmte halbprocentige Kochsalzlösung gebracht. Darin wurden die gewünschten grösseren oder kleineren Theile ihm abgeschnitten und zur weiteren Zerlegung in feinste Stückchen wieder in eine andere Schale mit frischer Kochsalzlösung gelegt. Weit umständlicher, aber unumgänglich nöthig, ist das Verfahren, wenn man von 4 oder 2½ Cm. langen Embryonen Epiphysenknorpel ohne jede Spur von Knochenansatz erhalten will. Hierzu wurde aus den Extremitäten unter sorgfältigster Zerzupfung mit zwei Pincetten zunächst Humerus und Femur mit den Epiphysen herausgearbeitet, dann die letzteren in genügender Entfernung von der Diaphyse abgeschnitten und die so gewonnenen Knorpelstückchen wieder in die kleinsten Theilchen zerlegt. Es ist begreiflich, dass Alles dies in Kochsalzlösung zu geschehen hat und sehr zeitraubend ist, dass zu einer Versuchs-

reihe von 4—5 Kaninchen mehrere Embryonen verwerthet werden müssen, und dass die Einführung so zarter und äusserst weicher Partikelchen in die vordere Augenkammer oft recht schwer ist. Dafür aber sind die Resultate um so überraschender.

Sämmtliche Thiere vertrugen, bis auf die erwähnten zwei, die Eingriffe sehr gut. Sie wurden in den verschiedenen Versuchsreihen in bestimmten Zeiträumen getödtet; fünf von ihnen leben jetzt noch (100, resp. 205 Tage nach der Operation), um das endliche Geschick der implantirten Gewebe möglichst weit verfolgen zu können.

Sonach umfasst die erste Reihe 12 Versuche in vier Gruppen mit den Befunden vom 1.—56. Tage nach der Operation; die zweite 13 Versuche in vier Gruppen mit Beobachtung bis zu 205 Tagen; die dritte 8 Versuche in drei Gruppen bis zu 78 Tagen; die vierte 6 Versuche bis zu 188 Tagen und die fünfte Reihe 22 Versuche in 2 Gruppen mit Beobachtung bis zu 100 Tagen; Beobachtungsreihen, wie sie noch von keiner Seite veröffentlicht wurden und welche lang genug sein dürften, um über das Geschick eines embryonalen Gewebes zu einem gewissen Abschluss zu gelangen.

Erste Reihe.

Implantationen mit Stücken von reifen, 7—8 Cm. langen Kaninchenembryonen.

A. (6. August 1878.) 1. Einem kleinen Kaninchen wird in die Bauchhöhle ein Unterschenkel mit Haut und Pfote, und in das Unterhautzellgewebe rechts von der Wirbelsäule ein Stück fötaler Haut gebracht.

Nach einem Tage sind die Schnittflächen dieser fötalen Stückchen mit ihrer Umgebung, speciell mit dem Darme durch eine Menge zartester Blutgefässe in Verbindung getreten.

2. In einem zweiten Falle dagegen, in dem in den Bauch ein Stück Rückenhaut und in das Unterhautzellgewebe eine Tibia und Fibula gebracht war, fanden sich nach drei Tagen diese Stücke ohne irgendwelche Verbindung mit der Nachbarschaft.

3. Einem dritten Kaninchen wurde ein 1 Cm. langes, von Meconium befreites Rectumstück und der Uterus in die Bauchhöhle implantirt. Nach 10 Tagen war Beides nicht mehr aufzufinden.

B. (27. Mai 1879.) Implantirt wurden in drei Versuchen je ein Stück Rückenhaut, der Unterschenkel mit Haut und Nägeln und eine Partie meconiumhaltigen Darmes; die Thiere nach 3, 24 und 56 Tagen getödtet. Bei allen dreien fand man die Stücke zu einem knäuelartigen Convolut zusammengedrängt, das von einer feinen Bindegewebsschale umhüllt war.

C. (26. Juni 1879.) 1. Ein Hinterbein wird nach Entfernung von Pfote und Nägeln bis auf die noch aneinanderhängenden Ober- und Unterschenkelknochen und -knorpel freipräparirt. Diese werden dann in ca. 3 Mm. grossen Abständen quer angeschnitten und implantirt.

Nach drei Tagen findet man bei der Section keine Spur von Peritonitis. Dicht hinter der Bauchwunde, von ihr aus sich bis zur Wirbelsäule erstreckend, liegt das fötale Hinterbein als eine weissgraue, die Form des Beines noch beibehaltende Masse, welche mit den Nachbarorganen durch feinste Bindegewebsfäden und Blutgefässe vollkommen verklebt und verlöthet ist.

2. Bei einem zweiten Kaninchen wird ganz ebenso verfahren, nur dass die Pfote mit den Nägeln am Unterschenkel gelassen wird. Nach 12 Tagen wird das Thier getödtet.

Ungefähr in der Mitte der Leibeshöhle liegt ein wallnussgrosser Körper, welcher ringsum allenthalben verklebt ist und eine stark gefässhaltige, bindegewebige Schale hat, durch die eine gelbe Masse schimmert. Dieser Körper enthält einen dicken, weissen Brei, welcher aus weissen Blutkörperchen besteht. In ihm liegen eine Menge fötaler Knochen- und Knorpelstückchen, von denen die letzteren in grosser Anzahl in die Schale der Breigeschwulst wie eingesprengt und festgeklebt sind.

3. Von einer Vorderpfote werden die Knorpel- und Knochenstücke einem dritten Thiere implantirt.

Bei der nach 14 Tagen vorgenommenen Section liegen sie wie im vorigen Falle in einer wallnussgrossen Breimasse, und zwar theils frei darin, theils mit der Kapsel so fest verwachsen, dass sie aus ihr herausgerissen werden müssen.

4. In diesem Falle wird ausser dem Knorpel- und Knochengewebe einer Vorderpfote noch eine freipräparirte Scapula zur Implantation benutzt.

Der Sectionsbefund nach 40 Tagen ist folgender: zunächst liegt an der vorderen Bauchwand, mit den Därmen verklebt, ein bohnengrosses Convolut von Knorpelstückchen, welche in zartes Bindegewebe eingehüllt sind. Ein zweiter ungefähr wallnussgrosser Körper ist mit der linken Tube verklebt und enthält einen dicken Brei von weissen Blutkörperchen, in dem eine Menge kleiner und grosser Knorpelstückchen zerstreut sind.

D. (3. Mai 1880.) Der vierten Gruppe gehören zwei Versuche an.

1. Von einem fast reifen Fötus werden eine Partie Rippenknorpel, das Herz und die zu beiden Seiten quer durchschnittenen und von allen Weichtheilen entblössten Unterschenkelknochen einem kleinen Kaninchen in die Bauchhöhle gebracht und das Thier nach 18 Tagen getödtet.

Dicht unterhalb des rechten Leberlappens lag in einem lockeren, hellgrauen Bindegewebsbeutel, durch zarte Pseudomembranen mit der Umgebung verbunden, ein ungefähr kirschgrosser runder Knoten, durch dessen Hülle eine rothe Masse schimmert. Auf einem Durchschnitt sieht man in ihm die implantirten Theile an einander gedrängt liegen, obwohl sie seiner Zeit nach den verschiedensten Gegenden des Bauches geschoben worden waren. Knorpel und Knochen sind makroskopisch unverändert; nur das Herz ist kleiner und blasser geworden; seine Höhle noch angedeutet.

2. Einem kleinen, jungen Kaninchen wird der ganze Kopf eines fast reifen Fötus in die Unterleibshöhle implantirt; das Thier nach 21 Tagen getödtet.

Hatte sich schon beim lebenden Thiere in der Lebergegend ein grosser rundlicher Tumor deutlich palpiren lassen, so fand man bei der Section rechts unterhalb der Leber und links vom Dickdarm eine über wallnussgrosse Geschwulst, zu welcher vom untern Leberrand ein 3 Cm. breiter Verbindungsstrang mit starken und feinen Gefässen verlief. Eine Menge feinster Stränge gehen noch zum linken Leberlappen und zum Dick- und Dünndarm und enthalten Blutgefässe, welche sich zum Theil in grossen, prachtvollen Netzen auf der Oberfläche des Tumor ausbreiten. Der letztere selbst hat in seiner weichen Bindegewebskapsel eine rauhe, harte Stelle; sonst fühlt er sich fast fluctuirend an, als ob die ganze Kopfmasse in einen Brei aufgelöst wäre.

Auf einem Längsdurchschnitte ergiebt sich aber, dass die sämmtlichen Gebilde des Kopfes sehr schön erhalten sind.

Verfolgen wir nun die implantirten Stücke zunächst nach ihrem makroskopischen Verhalten vom 1. bis zum 56. Tage, so ist in erster Linie zu betonen, dass nur in einem Falle nach 10 Tagen keine Spur mehr von ihnen aufzufinden war; in allen anderen Fällen waren die Stücke noch vorhanden. Die verschwundenen Massen betrafen ein kleines Rectumstück und den Uterus.

Die in die Bauchhöhle gebrachten Theile unterlagen nun sämmtlich einem eigenthümlichen Conservirungsvorgang. Waren die Stückchen bei dem Versuch auch nach den entgegengesetztesten Richtungen in der Bauchhöhle geschoben worden, so fanden sie sich später meistens zu einem Convolut vereinigt in der Nähe der Bauchwunde, meist nahe der grossen Curvatur des Magens und den unteren Leberrändern. In diesem Convolut lagen die betreffenden Stückchen dicht aneinandergedrängt, so dass z. B. ein grösserer Hautlappen mit seiner äusseren oder inneren Fläche das Knochen- und Knorpelstück gewissermaassen umwickelt und ein mitimplantirtes Darmstück eingehüllt hatte.

Zu ihrer Umgebung traten die implantirten Stückchen sehr schnell in die innigste Beziehung. Schon am ersten Tage konnte man feinste Gefässe und zarte Fäden an die Schnittflächen der Stückchen, z. B. an die querdurchschnittenen Epiphysen und an die innere Hautlamelle herantreten sehen. Dabei waren die Stückchen selbst fast unverändert; bemerkenswerth war die lebhafte Injection der grösseren und kleineren Blutgefässe gerade auf und unmittelbar neben der Stelle, wo der Fremdkörper liegen geblieben war.

Aber schon am dritten und vierten Tage zeigte sich das Bild wesentlich verändert. Die implantirten Stückchen waren wie verschleiert von einem äusserst zarten Netze von spinnwebedünnen Fäden, welche von den zunächst liegenden Organen herantraten und durch feinste Gefässe blassröthlich gefärbt waren. Durch dieses Netz schimmerten die umhüllten Massen deutlich durch und kennzeichneten sich durch die verschiedene Farbe, z. B. der Haut und Haare, recht lebhaft von einander.

Waren nun ein oder mehrere kleinere Stücke implantirt worden, so war auch am 11., und 24., ja selbst am 56. Tage nach der Operation die Art der Abkapselung ganz die gleiche. Das einhüllende Netz liess die dunkler gefärbte Haut wie die Knochen sofort durcherkennen und durchfühlen. In den Fällen aber, wo grosse Stücke, wie ganze Unterschenkel mit Haut und Nägeln, oder der ganze Kopf eingeschoben war, fand sich später, am 14., 21. und 40. Tage, eine mehr oder weniger dicke Bindegewebsschale mit zum Theil recht starken Gefässen auf der Oberfläche, welche die implantirten Theile entweder in ihrer Gesammtheit wohl erhalten, wie den fötalen Kopf, oder in einem Brei von weissen Blutkörperchen suspendirt enthielt.

Zeigte sich sonach in fast allen Fällen, dass die fötalen Theile in der Bauchhöhle eines anderen Thieres bis zu 8 Wochen conservirt geblieben waren, so war es von hohem Interesse zu untersuchen, ob sie sich mikroskopisch verändert haben würden. Am 3. Tage nach Vornahme der Implantation sieht man in einem Stückchen fötaler Rückenhaut auf einem Querschnitte die Epidermis wellenartig abgehoben; darauf folgt eine doppelte Lage sehr schön erhaltener, vollkommen frischer Zellen des Rete Malpighi, an die sich das Corium mit den Haaren und Haarwurzeln anschliesst. Hier begegnet man nun einer mächtigen Anhäufung weisser Blutkörperchen, als ob sich diese Schicht im ersten Stadium der Entzündung befände, während das nunmehr folgende Unterhautfettgewebe, wie die am Hautstück haften gebliebenen Theilchen der Rückenmusculatur vollkommen klar und wohl erhalten geblieben sind.

Zeigt ein solches Hautstück auch am 4. Tage noch die gleichen Bilder, so macht sich am Knorpel, speciell von der Mitte der Unterschenkelepiphyse, schon eine Vermehrung der Zellen bemerklich,

wie sie sich auf dem Querschnitte von einer gleichen Stelle der Epiphyse eines nicht implantirten Unterschenkels nicht vorfindet. Denn in den Randschichten des Knorpels sieht man die Zellen viel grösser, in lebhafter Vermehrung begriffen, mit den Längskanten aneinanderliegend, viel dichter zusammengedrängt als nach der Mitte zu, — aber andererseits bei weitem noch nicht in der Vermehrung und Vergrösserung begriffen, wie sie uns in späterer Zeit begegnen.

Denn am 12., und noch mehr am 18. Tage haben im Knorpel Veränderungen Platz gegriffen, wie sie bei einem Vergleiche mit gleichaltrigem, nicht implantirtem Knorpel gar nicht aufzufinden sind und welche kaum anders, als durch ein rapides Weiterwachsen des implantirten embryonalen Knorpels gedeutet werden können. In einem der obigen Versuche war einem Kaninchen das ganze Herz, eine Partie Rippenknorpel und Unterschenkelknochen eingepflanzt worden. Die letzteren und die Herzmusculatur zeigten sich sehr schön erhalten; die Knochen waren bis auf eine zarte Rindenschicht verkalkt und boten die zierlichsten Netze dar, während die quergestreiften Muskelbündel ohne jede Spur einer Entzündung angetroffen wurden. Ganz anders aber verhielten sich die Knorpelschnitte. Zu dem Versuche waren die sternalen Enden mehrerer Rippen, in der Breite von knapp einem halben Centimeter vom Brustbein aus, parallel neben einander und durch die Intercostalmuskeln noch zusammenhängend, herausgeschnitten worden und so noch zusammenhängend lagen sie bei der Section des Thieres dem Herzen an. War es somit sicher, dass sich in ihnen nur Knorpel und noch kein Knochen vorfand, so liessen sich auf einem mikroskopischen Querschnitte übereinstimmende Bilder des embryonalen Knorpelgewebes erwarten. Aber gerade hier zeigte sich eclatant, wie verschiedene Veränderungen vor sich gegangen waren. Denn in der einen von den Rippen, welche sämmtlich genau quer, und nicht in schiefer Richtung durchschnitten waren, lagen in einem Segmente kleine unveränderte Knorpelzellen, während der ganze übrige Theil des Schnittes in zarter, von Picrocarmin blassröthlich gefärbter Grundsubstanz grosse, helle Flecken aufwies, welche zwei, selten drei, dicht aneinander liegende Knorpelzellen enthielten. War mithin hier die deutliche Vermehrung der Zellen schon an sich, wie durch die eigenthümliche Beschränkung

auf einen grösseren Theil des Querschnittes auffallend, so traf dies noch viel mehr auf den Querschnitten zweier anderer Rippenknorpel zu. Hier zeigte sich ein ausserordentlich unregelmässiges Weiterwachsen des Implantationsobjectes, wie wir es in viel höherem Grade noch bei den Versuchen mit 6 und 4 Cm. langen Föten beobachten werden. Kleine normale Knorpelzellen wechselten bald mit kleineren, bald mit grösseren helleren Flecken der homogenen Grundsubstanz, und zeigten Theilungsbilder bis zu acht und noch mehr Kernen, welche meistens radienartig zu einem gedachten Mittelpunkte des grossen Zellleibes angeordnet waren. Nirgends fanden sich hier Knorpelgefässe oder Verkalkungen oder bereits fertige Knochenbildungen mit Markäumen, wie wir sie bei anderen Versuchsreihen am gleichen Beobachtungstag antreffen werden.

Verglich man diese so eigenthümlichen Bilder mit den gleichen Schnitten nicht implantirter Rippen, so frappirte jedes Mal die geradezu überraschende enorme Vermehrung der Zellen in den Versuchsstückchen und legte die Annahme nahe, dass sie nur intraabdominal entstanden sein könne.

Und wie verhielt sich Haut und Knorpel nach 24 und 56 Tagen? Die erstere war bis zuletzt mit Haarbälgen und -schäften wohl erhalten; nur die Epidermis und das Rete Malpighi erschienen undeutlich, jedenfalls weil sich die das implantirte Stück einhüllende Schale mit ihrem mächtig wuchernden jungen Bindegewebe und den zahllosen neugebildeten Capillaren eng an sie angelegt hatte und Gefässsprossen hereinschickte. Am Epiphysenknorpel des Unterschenkels dagegen sah man auch hier die lebhafteste Vermehrung der Zellen mit unregelmässiger Verkalkung peripherischer und centraler Zonen der Schnittfläche.

Nach Alledem ergiebt sich, dass grössere und kleinere Stücke von fast reifen Föten, speciell Haut und Knorpel, in einem anderen Organismus nicht nur conservirt, sondern auch fortleben und weiterwachsen können.

Diese Thatsache bestätigt sich in viel prägnanterer Form in den folgenden Versuchsreihen, hauptsächlich in allen den Experimenten, in welchen nur kleinste Knorpelstückchen zur Einpflanzung benutzt wurden.

Zweite Reihe.

Implantationen mit Stücken von 6 Cm. langen Kaninchenembryonen.

A. (18. Juli 1879.) Zwei mittelgrossen, jungen Kaninchen werden je zwei Schädelknochen und drei Oberschenkelknochen mit angeschnittenen Epiphysenknorpeln nach den verschiedensten Richtungen in die Bauchhöhle gebracht.

Nach 12 Tagen liegen bei dem einen Thiere sämmtliche Stückchen, durch eine zarte Bindegewebshülle zu einer Masse vereinigt, an der grossen Curvatur des Magens, während bei dem anderen Thiere nach 32 Tagen von den Kopfknochen keine Spur mehr aufzufinden ist. Von den Beinknöchelchen liegen dagegen zwei in einem zarten Bindegewebsmantel leicht beweglich an der grossen Curvatur des Magens; der dritte aber haftet, vollkommen fest verklebt, in einer Rinne dem unteren Stück des rechten Leberlappens an, und hat an beiden Enden die knorpligen Epiphysenreste verloren.

B. (22. Juli 1879.) Je vier, $1\frac{1}{2}$ Mm. grosse Knorpelwürfel von der Tibiaepiphyse wurden zwei mittelgrossen, jungen Kaninchen durch die Vena jugularis externa in den Lungenkreislauf gebracht.

Bei dem einen der Thiere fand man nach acht Tagen in einem grösseren Endast der linken Lungenarterie nur noch zwei Knorpelstückchen vor, beide dicht aneinanderliegend, mit der unveränderten Gefässwand durch einzelne zarte Fäden verbunden. Die anderen beiden Knorpelstücke konnten nicht aufgefunden werden. Das umgebende Lungengewebe erschien vollkommen normal.

Dagegen fand sich bei dem anderen Kaninchen nach 28 Tagen in einem stärkeren Arterienast der linken Lunge nur noch *ein* Knorpelwürfel, welcher mit der mindestens auf das Vierfache verdickten Gefässwand durch zahlreiche Blutgefässchen verbunden war. *An einer anderen Lungenpartie aber sassen in den feinsten Verzweigungen der Arterie zahlreiche kleinste Knötchen und Körnchen von höchstens $\frac{1}{4}$ Mm. Durchmesser, welche nichts anderes als versprengte hyaline Knorpeltheilchen waren.*

C. (16. Juli 1880.) Von drei 6 Cm. langen Föten wurden die Humeri und Femora mit ihren Epiphysen freipräparirt und die letzteren darnach, *reichlich $\frac{1}{2}$ Mm. von der Diaphyse entfernt*, vom Knochen abgeschnitten. Aus den so gewonnenen Stücken wurden 21 ziemlich gleichmässige Knorpelwürfel von $1-1\frac{1}{2}$ Mm. grossen Flächen formirt und drei mittelgrossen Kaninchen je sieben solcher Würfelchen in die Bauchhöhle gebracht.

Schon bei dem ersten nach 17 Tagen getödteten Thiere war das Resultat ganz überraschend. Die sieben implantirten Stückchen lagen in Gruppen zu einmal drei und zweimal zwei Würfeln theils mit der Serosa des Dickdarms, theils mit dem Netz und dem unteren Leberrand verklebt, *sämmtlich um wenigstens das Fünffache ihres Volumens vergrössert und von äusserst zarten Capillarnetzen bedeckt und durchsetzt.* Ganz ebenso bei dem zweiten, nach 30 Tagen getödteten Versuchsthiere, nur dass sämmtliche sieben Stückchen ein einziges Convolut fest mit einander und locker mit dem Mesenterium verlötheter Theile bildete. Auf einem Durchschnitte zeigten alle eine derbe, feste, blassröth-

liche Knorpelmasse, welche schon makroskopisch von dem ungemein zarten, wasserhellen und weichen Gefüge des nicht implantirten Knorpels grell abstach.

Die auffälligsten Veränderungen aber traten bei dem dritten Thiere zu Tage, welches ebenfalls nach 30 Tagen getödtet wurde. Hier lagen die Stückchen in zwei Gruppen zusammengeballt und waren mindestens um das Acht-, Zehn- und Zwölffache gewachsen, indem Knorpelkörper von zum Theil 5 Mm. Länge und 3 Mm. Breite und Höhe daraus geworden waren. In ihnen war vollkommene Knochenneubildung aufgetreten, welche sich schon makroskopisch durch die Härte und Unschneidbarkeit der meisten Stückchen offenbarte. Wie schön sich dieselbe unter dem Mikroskop darstellte, wird später auseinandergesetzt werden.

D. (16. Juli 1880.) Von den zu der Gruppe C zubereiteten Knorpelstückchen wurden nun je eines in die Augen von drei mittelgrossen Kaninchen implantirt.

Bei dem ersten Thiere blieb das Knorpelstückchen im rechten Auge am Rand der Cornea auf der Iris liegen; in dem linken dagegen war es bis zum Pupillenrand der Iris vorgeschoben worden.

Nach acht Tagen waren beide Hornhäute vollkommen klar und liessen nun von Tag zu Tag die weiteren Veränderungen an jenen Körperchen sehr schön beobachten. Die letzteren lagen noch genau am ersten Orte, waren ein wenig wie aufgebläht und an der Basis durch feinste von der Iris herantretende Blutgefässchen röthlich gefärbt.

Nach weiteren zehn Tagen hatten beiderseits die zartesten Blutgefässnetze die Knorpelstückchen umzogen, welch' letztere mindestens das Doppelte der früheren Grösse erreicht hatten. Und als das Thier am 30. Tage getödtet wurde, fanden sich beide Stücke mit der Regenbogenhaut fast verlöthet und 4 Mm. lang und $1\frac{1}{2}$ Mm. breit und dick, also mindestens um das Vierfache gegen früher gewachsen. Viel überraschendere Resultate aber boten das zweite (Fig. 1 und 2) und dritte (Fig. 3 und 4) Kaninchen dar, bei denen die Knorpelstückchen auf der Iris mitten zwischen dem Corneal- und Pupillenrand liegen geblieben waren.

Denn nach 12 Tagen erschienen bei dem zweiten Versuchsthier in beiden Augen die Knorpeltheilchen lebhaft geröthet und bereits um das Dreifache gewachsen und in den nächsten vier Wochen war ein rapides Weiterwachsen bis mindestens auf das 30—40fache der früheren Grösse zu beobachten. Im linken Auge nehmlich hatte sich (Fig. 1 a) ein unregelmässiger Knorpelkörper gebildet, welcher von den wundervollsten, nur mit der Lupe gut sichtbaren Gefässnetzen umsponnen war, während man im rechten Auge (Fig. 2 a) hinter der etwas trüben Cornea einen hammerartigen Körper vorfand, dessen zweizackige Basis stark von Gefässen durchsetzt und dessen nach vorn gerichtetes Endstück blasig aufgetrieben erschien.

Nachdem dieser Zustand mehrere Wochen in Gleichem geblieben war, bemerkte man vom 80. Tage an bei seitlicher Betrachtung der Augen, wie die Knorpelstückchen durch die Iris nach der hinteren Augenkammer sich weiter erstreckten und immer weiteren Boden auf der Regenbogenhaut erfassten. Inzwischen hatte sich im linken Auge der Fremdkörper fast rosaroth gefärbt, während er rechterseits nur blassroth und wie glasig hell erschien. Von nun an wechselten die Rollen; denn

bis zum 126. Tag (Fig. 1 b und 2 b) war das Knorpelstück links blasser und niedriger, aber viel breiter und vor Allem tiefer geworden; rechterseits dagegen hatte sich ein dicker kolbiger Knoten mit drei kräftigen Wurzeln entwickelt, welche von der Iris bis zur Spitze mächtige Netze von Blutgefässen trugen.

So erhielt sich der Befund wieder Wochen lang im Gleichen, und jetzt am 205. Tage ist an dem noch lebenden Thier nur in soweit eine Veränderung eingetreten, als beide Knorpelstückchen etwas blasser geworden sind.

Die schönste Wucherung bot das dritte Kaninchen dar. Im rechten Auge war das Stück nach vier Wochen wenigstens um das Vierzigfache gewachsen, hatte einen kolbigen, lebhaft injicirten Stiel, ein aufgequollenes, blassgraues Mittelstück und eine weissgelbliche stumpfe, von Gefässnetzen übersponnene Spitze, als ob hier bereits Knochenbildung eingetreten wäre (Fig. 3 a). Dieses Stück nahm von Woche zu Woche gleichmässig zu und wuchs ungefähr vom 100. Tage an immer stärker nach der hinteren Augenkammer, so dass bei seitlicher Betrachtung sich nur noch ein schmaler Raum erhalten zeigte. Um diese Zeit entwickelten sich (Fig. 3 b und 3 c) von der Sclera her starke Gefässnetze auf der Innenseite der Hornhaut und lagerten sich auf der der Hornhaut anliegenden Knorpeloberfläche. Jetzt am 205. Tag sind diese Netze etwas blasser geworden; das Knorpelstück hat aber eine Ausdehnung von mindestens 1 Cm. Länge und Tiefe und ½ Cm. Breite erlangt, so dass es, knapp berechnet, eine wenigstens 300 malige Vergrösserung erreicht hat.

Anders im linken Auge. Als das Knorpelstück nach vier Wochen auch ungefähr bis auf das Vierzigfache gewuchert war, feine Gefässnetze darbot und mit einem schmalen Faden (Fig. 4 a) mit der Iris in Verbindung stand, trat zunächst für mehrere Wochen ein Stillstand ein. Gegen den 90. Tag fing der Knorpelkörper an, heller und schmaler zu werden. Noch mehr schrumpfte er ungefähr am 110. Tag zusammen (Fig. 4 b), und hatte sich am 126. Tage zu einem weissgrauen zackigen Körper zurückgebildet, welcher breit der Iris aufsass, durch ihr Gewebe nach der hinteren Kammer sich erstreckt hatte und immer noch wenigstens 20 mal so gross war, als das implantirte Stück. Nach 205 Tagen ist jetzt der Status noch der gleiche.

Die beiden Versuchsthiere sollen noch lange Zeit am Leben erhalten werden, um das endliche Geschick der implantirten Theile verfolgen zu können.

Es bedarf wohl keiner weiteren Darlegung, welch' enormen Wachsthumsvorgängen wir in den letztbesprochenen Fällen begegnet sind. Implantirte Würfel von 1—1½ Cubmm. Grösse haben sich allmählich zu Körpern von ½—1 Cm. cubischer Grösse entwickelt, mochten sie nun in die Bauchhöhle oder in die Augenkammer gebracht worden sein. Uebersehen wir aber nicht, welche Verschiedenheiten doch in den weiteren Veränderungen sich bemerkbar machen. Da, wo ganze Körpertheile, wie Schädel- und Extremitätenknochen eingeführt wurden, waren nach 32 Tagen die ersteren verschwunden,

mithin jedenfalls der Resorption anheimgefallen; und auch in den Versuchen, wo mehrere Knorpelwürfel durch die Vena jugularis in den Lungenkreislauf gebracht waren, fehlten nach 8, resp. 28 Tagen mehrere davon, wenigstens waren sie als solche weder in der Lunge, noch im Herzen aufzufinden, werden demnach auch aufgelöst oder resorbirt worden sein. Und dass ersteres der Fall war, dafür möchte wohl der Umstand sprechen, dass bei dem einen der Thiere (Gruppe B. 2) sich in den feinsten Verzweigungen der Lungenarterie minimale Knötchen fanden, welche aus demselben hyalinen und stark wuchernde Zellen enthaltenden Knorpel bestanden, wie die noch vorgefundenen Knorpelwürfel.

Indem sonach besonders zu betonen ist, dass ein paar Implantationsstücke zerfallen, zertheilt, sagen wir kurz verschwunden sind, so bleibt andererseits die Thatsache schwer in's Gewicht fallend, dass die überaus grösste Anzahl ebenso schnell, wie beträchtlich weiter gewachsen ist.

Und dass hier wirkliches Wachsthum vorliegt, lehrt das Mikroskop und der Vergleich mit nicht implantirtem Epiphysenknorpel eines gleich grossen Embryo.

Fig. 10 stellt den Knorpel dar von einem 5 Cm. langen Embryo. Das Bild ist kaum verschieden von dem Knorpelgewebe aus der Oberschenkelepiphyse eines 4 oder 6 Cm. langen Kaninchenembryo. Zum genaueren Studium der den Knorpel zusammensetzenden Elemente wurden die mikroskopischen Schnitte theils mit Gentianaviolett oder Picrocarmin allein, theils mit beiden gleichzeitig gefärbt um Grundsubstanz, Zelle und Kern gesondert hervorzuheben.

In einer äusserst zarten Grundsubstanz liegen dicht an einander gedrängt helle Ringe, von theils ovaler, theils rundlicher Form, von denen jeder eine drei- oder meist viereckige Zelle enthält. Ab und zu liegen zwei Zellen in einem länger gewordenen Ring mehr oder weniger dicht an einander. Ueberblickt man bei 300facher Vergrösserung eine grössere Knorpeloberfläche in einem Picrocarminpräparate, so macht sie den Eindruck eines etwas unregelmässigen Strassenpflasters, in welches spitze und viereckige, ziemlich gleich grosse Steine in gleichmässigen Entfernungen eingefügt sind.

Und wie ganz anders sieht der implantirte Knorpel aus! Schon nach acht Tagen sind sämmtliche Zellen weiter auseinandergerückt;

die Grundsubstanz hat sich wesentlich vermehrt; der Zellring ist wenigstens noch einmal so gross geworden, und in ihm liegen drei, vier, ja sechs längliche Zellen mit geschweiften Ausläufern, meistens von Halbmondform; häufig wie Schalen um ein Centrum geordnet. So wie es beispielsweise Fig. 7 bei a_1 darstellt, verhält es sich bei den in die Vena jugularis gebrachten Knorpelstücken, welche in grösseren Zweigen der Lungenarterie sitzen geblieben und mit den Vasa vasorum in Verbindung getreten waren.

Am 17. Tag kommen aber schon ganz andere Bilder zum Vorschein. Betrachtet man einen Schnitt, welcher durch zwei am meisten gewucherte Knorpelwürfel geführt ist, so begegnet man zuerst einer Schale feinsten, jungen Bindegewebes mit zahllosen Capillaren, welches sich zwischen die beiden aneinandergefügten Würfel fortsetzt und von allen Seiten kleinere und grössere Blutgefässe in sie hereinschickt. In diesen Schnitten liegt nun, wenn man so sagen darf, Alles durcheinander. Es ist keine Ordnung in dem Wachsthum der zusammensetzenden Elemente. Da die Wachsthumsrichtung ja hier völlig fehlt, wie sie bei einem mit der Diaphyse in Verbindung gebliebenen Knorpelstück gegeben ist, so sind auch die mikroskopischen Vorgänge der Zellenwucherung, wie wir sehen werden, vollkommen zügellose und scheinen sich mit der grössten Intensität hauptsächlich an die Stellen zunächst zu halten, wo die Gefässe zuerst und zumeist herangetreten sind.

Denn an verschiedenen Punkten, am Rande oder gegen die Mitte, liegen noch grosse Lager embryonaler Knorpelzellen. Plötzlich kommt eine scharf gesonderte Zone der Zellvermehrung. Die Zellen werden dicker, runder; liegen zu zwei und vier, später zu acht und zehn, ja man zählt bis zu 28, radienartig geschichtet um ein Centrum herum, in einem hellen Hofe der Grundsubstanz, welcher sich mit Picrocarmin viel weniger roth färbt, als die zwischen diesen Höfen sternförmig angeordnete Grundsubstanz. Und unmittelbar neben dieser Zone folgt ein Saum ganz dicht parallel gestellter, enorm vermehrter Zellen, der sogenannten „Zellreihen“, oder „Stufenleitern“, jener Formen der Proliferationszone, welche sich zwischen embryonalem Knochen und Knorpel im lebenden Gewebe normaler Weise vorfindet[1]). An einer anderen Stelle dagegen

[1]) Vergl. Rollet, Entwicklung des Knochengewebes, in Stricker's Gewebelehre Bd. I. S. 95; ferner betreffs der Abbildungen Kassowitz, Die normale

schliesst sich sofort eine Verkalkungszone an, indem grosse ovale Ringe der Grundsubstanz frei bleiben und die Grundsubstanz zwischen ihnen von einer, aus den feinsten Körnchen bestehenden Masse erfüllt wird.

Viel anschaulicher werden alle diese Verhältnisse durch die bildliche Darstellung. Wir wenden uns daher zu den Veränderungen am 30. Tage, welche auf den Fig. 7 bei 300- und Fig. 8 bei 200facher Vergrösserung dargestellt sind.

Lehrt schon die Betrachtung von Figur 7 und der Vergleich mit dem Embryonalknorpel Figur 10 besser als jede Darstellung, welche gewaltigen Veränderungen hier vor sich gegangen sind, so frappirt dabei die ganz eigenthümliche Plan- oder Zügellosigkeit im Wachsthum und in der gegenseitigen Ordnung der Elemente, und man kommt immer wieder zu der Annahme, dass der Grund hierzu nur in der aufgehobenen normalen Wachsthumsrichtung liegen kann. Denn bei a (Fig. 7) trifft man, wie oben geschildert, in hellen Höfen der Grundsubstanz Zelltheilungen in Gruppen bis zu 10 und noch mehr Zellen; mehr nach innen zu, zwischen den beiden die Schale darstellenden Punkten (ss) kommen dann auf das dichteste gedrängt in langen Zügen, jene Stufenleiter der Proliferationszone (Zone der einseitigen Zellvermehrung Kassowitz), zwichen denen die Grundsubstanz in Form von grossen und kleinen strahligen Sternen in Verkalkung begriffen ist (b). Ja noch mehr; ein Schnitt durch eine tiefere Stelle desselben Präparates zeigt die vollkommenste Neubildung fötalen Knochengewebes.

Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, an der Hand dieser Bilder mich in die Streitfrage über die Genese des embryonalen Knochengewebes, über die Bildung der Markräume, über die Betheiligung der Knorpelzellen bei der Bildung des Markes und über die Beziehung der Blutkörperchen zu den ersteren ausführlich einzulassen, wenn auch die zum Theil wundervollen Bilder, welche sich darbieten, hinreichenden Aufschluss geben. Vielleicht, dass ein Histologe sich entschliesst, mit Hülfe dieses Materials, wie es kaum schöner hierzu empfohlen werden kann, die betreffenden Fragen zu beantworten.

Ossification und die Erkrankung des Knochensystems bei Rachitis und hereditärer Syphilis. Wien 1881. Braumüller. Taf. V. Fig. 7 B und C.

Da ich weiterhin noch auf diesen Gegenstand zurückkomme, so sei nur angeführt, dass sich in der Mitte des Präparates zahlreiche Markräume mit grossen und kleinen Blutgefässen vorfinden. Ihre Entstehung lässt sich so verfolgen, dass in dem Knorpelstückchen zunächst peripher jene oben erwähnten, enorm gewucherten Knorpelzellen liegen. An diese reihen sich ungefähr gleich grosse Zellen mit schönem, runden Kern, welche ihrer Form nach am meisten an, mit den Kanten aneinanderstossende Plattenepithelien erinnern. Nach innen von diesen, zumal in der Nähe eines Markraumes, vermehren sich in ihnen die Kerne bis zu 8 und 16 und vielleicht noch mehr, und nunmehr zerfliesst die an den Markraum stossende Kante der Zelle in der ersteren selbst; sie löst sich auf uud ihre Kerne vermischen sich mit den Blutkörperchen des Markgefässes. Und so schmilzt eine Knorpelzelle nach der anderen in die Markräume über. Zwischen ihnen aber gestaltet sich die Knorpelgrundsubstanz zu der bekannten Form des fötalen Knochens, von dem später eine Abbildung erläutert werden wird.

Noch schärfer erscheint dies Alles auf einem Uebersichtsbild (Fig. 8), welches ein Conglomerat mehrerer implantirter und gewucherter Knorpelstückchen darstellt. Hier vereinigen sich alle nur denkbaren Uebergänge vom Knorpel bis zum fötalen Knochen; und zwar mehrmals in den verschiedenen Stückchen. Embryonale Zellen gehen schnell in ein verkalktes Centrum über (a); in dem Stück b gehen von dem centralen gewucherten Knorpelkern, einestheils breite Lager von Zellreihen aus, welche ein grosses Markgefäss zwischen sich haben, anderen Theils reihen sich Stellen in verschiedenen Stadien der Verkalkung an. In dem Stück c findet sich bereits vollkommene Verkalkung; bei d dagegen fötale Knochenbildung mit zahlreichen Markräumen und Gefässen. Ganz gleiche Veränderungen zeigen die in die Augen desjenigen Kaninchens gebrachten Stücke, welches am 30. Tage getödtet wurde. Und da alle diese Stücke demselben Fötus entnommen wurden, möglichst weit entfernt von der Proliferationszone und der Diaphyse des Knochens, so unterliegt es wohl keinem Zweifel, dass alle diese Bilder nichts anderes als die Vorgänge im Fortleben fötaler Gewebe vor Augen führen.

Nach diesen fast durchweg positiven Ergebnissen werden wir

nunmehr bei den Versuchen mit 4 und $2\frac{1}{2}$ Ctm. langen Embryonen Gleiches zu erwarten haben.

Dritte Reihe.

Implantationen mit Stücken von 4 Cm. langen Kaninchenembryonen.

A. (16. Mai 1879.) Zwei mittelgrossen, jungen Kaninchen werden je ein Stück Rückenhaut, ein Oberschenkelknochen mit querdurchschnittenem Epiphysenknorpel und ein Stück Darm in die Bauchhöhle gebracht.

Bei dem ersten, nach 6 Tagen getödteten Thiere liegen die Stücke am unteren Leberrand, leicht beweglich, in dünner Bindegewebshülle; bei dem anderen Versuchsthiere sind sie nach 12 Tagen untereinander und mit dem Magen durch feine Pseudomembranen locker verklebt.

B. (20. Juli 1880.) Nachdem von mehreren 4 Cm. langen Embryonen zahlreiche Epiphysenknorpelstücke zubereitet waren, werden je sieben ungefähr $1\frac{1}{2}$ Mm. grosse Würfel bei zwei jungen Kaninchen in die Bauchhöhle gebracht.

Bei der Section des ersten Thieres am 20. Tage liegen die mindestens um das Acht- bis Zehnfache gewachsenen Würfel zu Gruppen vereinigt theils am Dickdarm, theils an der Bauchwunde, theils im Netz unterhalb der Leber. Bei dem anderen Thiere findet man am 26. Tage nur zwei Conglomerate von 3—4 Knorpelstücken, welche sich ungefähr um das Zehnfache vergrössert haben und auf dem knirschenden Durchschnitte vollkommen ausgebildete Knochenhöhlen enthalten.

C. (20. Juli 1880.) Zwei jungen Kaninchen wird in jedes Auge ein Knorpelstückchen von ca. 1 Cubikmillimeter Grösse gebracht.

Bei dem ersten, nach 26 Tagen getödteten Thiere liegt nahe dem Cornealrande in jedem Auge ein 2 Mm. langes und je 1 Mm. dickes und hohes Stückchen, das von der Iris her mit zahlreichen Gefässen versehen wird. Bei dem zweiten Versuchsthiere, das nach 78 Tagen getödtet wird, sind die Stückchen mindestens um das Zehnfache gewachsen, ebenfalls mit der Iris verklebt, weich anzufühlen und lebhaft roth gefärbt. Bemerkt man auf dem Durchschnitt der ersteren einen zarten Verkalkungskern, so fällt im Centrum der letzteren eine eigenthümlich weiche, braunrothe, Blut enthaltende, pulpöse Masse auf, welche sich unter dem Mikroskop als völliges Knochenmark kennzeichnet.

Beginnen wir zunächst mit den 12 Tage alten Implantationsmassen und halten uns an die Abbildung Figur 9. Die Pfeile deuten die Grenze an, bis zu der sich die fötale Haut erstreckt und sich um die gewucherten Knorpelstücken gelegt hat. In der Haut (a) ist bis auf die vertrocknete Epidermis Rete Malpighi, Haare, Haarschäfte, Unterhautzellgewebe sehr gut erhalten. Die Haut hat sich in Falten gelegt und auf der Innenseite durch junges, gefässhaltiges Bindegewebe mit dem übrigen Stücke verbunden.

In diesem nun überrascht uns ein grosses Lager ächter fötaler Knochenbildung von den ersten Anfängen

bis zur vollkommenen Ausbildung. Indem zunächst hervorgehoben werden muss, dass der mikroskopische Schnitt nur durch die Epiphyse gelegt worden ist, ausserdem der Querschnitt eines fötalen Röhrenknochens bekanntlich ganz anders aussieht, so bedarf wohl Figur 9 bei ihrer Klarheit nur einer kurzen Erläuterung. Drei kleine Knorpelstückchen hat der Schnitt getroffen. Bei b unveränderten Fötalknorpel, welcher bei c und besonders bei d in lebhafter Wucherung begriffen ist. Von dem Periost dieses Knorpelstückes geht nun von f nach e und g in der bekannten Form der Zacken und Hohlraumbildung der fötale Knochen aus und schiesst zwischen e und g neue Sprossen und Verbindungszweige an, welche sich unter dem Mikroskop als zarteste Stränge paralell geordneter Fasern darstellen, ungefähr wie Krystalnadeln, wie man sie beim Krystallisationsprozess unter dem Mikroskop beobachten kann.

Zwischen diesem Knochengewebe findet sich nur junges Bindegewebe mit zahlreichen weissen Blutkörperchen und zum Theil mächtigen Gefässen, und wenn man bei 800facher Vergrösserung das Bild bis zu dem Uebergang auf die Hant durchmustert, so begegnet man überall noch feinsten angeschossenen Knochennadeln, einer Thatsache, welche den Schluss erlaubt, dass vielleicht in weiteren 14 Tagen das Präparat verknöchert gewesen sein würde.

Viel interessanter aber als Alles dies ist, wie wir früher schon beobachteten auch hier das zügellose Wachsthum des jungen Knochens nach jeder beliebigen Richtung. Es fehlt ja dem implantirten Knorpelstück durch die Entfernung aus dem Körper des Embryo nunmehr die normale Wachsthumsrichtung. Daher schiesst der junge Knochen planlos nach allen möglichen Gegenden hin vor und findet erst in der Form des jetzigen Stückes seine natürliche Begrenzung.

Zur Betrachtung der Veränderungen am 20. und 26. Tage halten wir uns an die Figuren 11 und 12 und vergleichen wieder mit ihnen den nicht implantirten Embryonalknorpel (Fig. 10). Figur 11 stellt einen Schnitt durch die Mitte jenes der vorderen Augenkammer entnommenen Stückes dar (Versuchsreihe C) und schildert die Uebergänge bis zur Bildung der Markräume und des endochondral gebildeten Knochens. Vier Zonen sind hier leicht zu unterscheiden. Peripher bei a finden sich noch dichte Reihen embryonaler Zellen; ihnen folgt bei b eine breite Schicht der leb-

haftesten Zelltheilung, zwischen welcher näher dem Centrum bei c die Grundsubstanz in Verkalkung übergeht. Endlich kommen in der Mitte die jungen Knochenbalken mit den Markräumen, welche dadurch immer grösser werden, dass die Knorpelzellen in sie eingeschmolzen und die vermehrten Kerne der letzteren unter die Blutkörperchen der Markräume aufgenommen werden. So bemerkt man bei d einen derartigen Balken mit Osteoblastenbeleg; an demselben Balken aber auch Knochensäume und Knochenbuckel, mithin den ganzen Vorgang der meta- und neoplastischen Ossification [1]).

Die Einschmelzung der Knorpelzellen stellt bei 1000facher Vergrösserung Figur 12 dar, welche von einem 20 Tage alten Präparate aus der Bauchhöhle stammt. Zwischen den vergrösserten Knorpelzellen ist die Grundsubstanz verkalkt, zum Theil verknöchert. Je näher dem Markraum, umsomehr quellen die Zellen auf; ihre Kerne theilen sich zu 2 — 4 anderen und, als ob sich die Zellwand auflöse oder zerflösse, communicirt nunmehr der Zellkörper mit dem Markraum, welcher durch die ringsum stattfindenden Zellverschmelzungen eine zackige Form mit gleichsam angenagter Contur bekommt.

Und wenn diese fötale Knochen- und Markraumbildung schon am 20. Tage in so exquisiter Gestalt bei den implantirten Stücken auftritt, so darf man erwarten, dass sie nach 78 Tagen durch die ganze Masse der Knorpelwürfel ausgebreitet ist. In der That zeigt dies das Uebersichtsbild Figur 13 in anschaulichster Weise. Peripher findet sich noch ein feinster Saum embryonaler Zellen (a); ihm folgt sofort die Zone der hypertrophischen Knorpelzellen (b); und auf diese ein schmaler Ring fötalen Knochengewebes (c), welcher als weitaus grössten Theil das nur aus Markgewebe bestehende Centrum einschliesst.

Die Entstehung dieses letzteren wird man sich so vorzustellen haben, dass der centrale Einschmelzungsvorgang (Fig. 11) einen Knorpelbalken nach dem anderen ergriffen und so ein Labyrinth communicirender Markräume und Markblutgefässe entwickelt hat. Aber auch im vorliegenden Präparat scheint die Auflösung noch nicht Stillstand zu machen; wenigstens sieht man bei starker Ver-

[1]) Vgl. Kassowitz, l. c. Taf. V. Fig. 7 D, E, F und Taf. VII. Fig. 13.

grösserung (Fig. 14), wie auch die innersten Knochenbälkchen (d) wieder angenagt und die weiten Räume dicht aneinander gedrängter Knorpelzellen, nachdem die Grundsubstanz zwischen ihnen verkalkt ist, zu neuen Markräumen umgewandelt werden. Die letzteren selbst stellen ein feines Netzwerk (e) äusserst zarter Fäden dar, zwischen denen Leukocyten mit grossen Kernen zerstreut liegen. Diese Fäden bilden sich vielfach kreuzende Züge und schliessen in den freibleibenden Räumen, den Markgefässen (f), rothe Blutkörperchen ein.

So erreicht vielleicht schliesslich der fötale Knochenring die Peripherie des implantirten Stückes. Was dann weiter aus ihm wird, lehrt ein erst nach 188 Tagen den Augen entnommenes Stück, von dem alsbald die Rede sein wird.

Vierte Reihe.

Implantationen mit Stücken von 2½ Cm. langen Kaninchenembryonen.

Ein schwangeres Kaninchen wird getödtet. Es enthält acht Fruchtsäcke mit 2½ Cm. grossen Föten, welche ungefähr dem Ende der zweiten Schwangerschaftswoche entsprechen.

Unter grösster Sorgfalt werden von 6 Föten die Femora blossgelegt, 12 kleinste Knorpel- und Knochenstückchen davon abgeschnitten und in ½procentige Kochsalzlösung gebracht. Die in der Anlage begriffenen Diaphysen der Oberschenkel sind ½ Mm. lang und ¼ Mm. breit. Aus den Epiphysen lassen sich Würfel herstellen von circa ½ — ¾ Mm. grossen Seitenflächen. Sie sind so weich und wässrig, dass es ausserordentlich mühsam ist, sie in die vordere Augenkammer einzuschieben.

Zwei grossen Kaninchen wird in jedes Auge eine solche Diaphyse gebracht (29. Juli 1880).

Nach 14 Tagen sind die Stücke wohl erhalten und liegen am Cornealrand nahe dem Schnitte. Nach weiteren 21 Tagen sind es nur noch kleine hellgelbe Pünktchen. Nach 54, resp. 60 Tagen sind sie in je einem Auge verschwunden; nach 92 Tagen ist auch in dem anderen Auge keine Spur mehr von ihnen wahrzunehmen.

Anders dagegen bei dem dritten Versuchsthiere, bei welchem nur Epiphysenknorpel in die Augen gebracht wurde (29. Juli 1880). Fig. 5 und 6.

Nach 8 Tagen sind beide Stückchen im Wachsen begriffen, mit der Basis an der Regenbogenhaut verklebt und fangen an, Gefässinjection zu zeigen. Allmählich entwickelt sich nun in beiden Augen ein kleiner Stiel, auf den man die zartesten Gefässe herübertreten sieht, und am Ende des Stieles eine knopfartige Anschwellung, welche etwas grauer und consistenter zu sein scheint, als der ursprüngliche Knorpel. Nach 50 Tagen (Fig. 5a und 6a) hat sich das Bild wieder wesentlich verändert.

Beiderseits sind keulenartige Körper entstanden, mit einem Stiele an der Iris befestigt, freiflottirend in der vorderen Augenkammer. Am dicken Ende treten theils

helle, theils graugelbe körnige Buckel hervor, welche von feinsten Gefässnetzen umsponnen sind. Schon jetzt hat das Stück im rechten Auge eine wenigstens 60-, das linke eine 40fache Vergrösserung erlangt.

So wachsen die Stücke nun weiter, bis am 90. Tage eine neue Erscheinung hervortritt. Ihre Stiele sind breiter und kürzer, die Kolben knolliger und höckriger geworden; vor Allem aber blassen sie immer mehr ab; die Gefässnetze verschwinden; je mehr aber die knorpligen Tumoren die vordere Augenkammer erfüllen, desto fester legen sie sich, wie man bei seitlicher Beleuchtung vortrefflich sieht, an die Cornea an. Damit aber beginnt vom 110. Tage an (Fig. 5b und 6b) mit einem Male von der Conjunctiva her, auf der Hornhaut über die Tumoren hin, ein mächtiges Gefässnetz vorzuschiessen, dessen zum Theil starke Geflechte ganz oberflächlich auf der Hornhaut liegen.

Nun erreichen die Tumoren gegen den 120. Tag die grösste Ausdehnung, und füllen die vordere und hintere Augenkammer fast vollkommen aus. Vom 170. Tage an bekommt das Thier ohne nachweisliche Ursache Respirationsbeschwerden und wird am 188. Tage todt gefunden.

Bei der Section waren die Tumoren in den Augenhöhlen mit Iris und Cornea streckenweise fest verwachsen und 8 Mm. lang, 7 Mm. hoch und 6 Mm. dick. Sie hatten demnach mindestens um das Dreihundertfache zugenommen und enthielten in einer gelblichen Knorpelschale einen so harten Kern, dass sie zur Entkalkung in Pikrinsäure gelegt werden mussten. Alle übrigen Organe waren bis auf eine lobuläre Pneumonie gesund. Namentlich konnten Metastasen nirgends aufgefunden werden.

Unter dem Mikroskop zeigt ein Längsschnitt durch die Mitte der Enchondrome eine äusserst derbe Peripherie hypertrophischer Knorpelzellen, welche durch weite, geflechtartige Züge der von feinsten Kalkmolekülen durchsetzten Grundsubstanz getrennt liegen. Ab und zu trifft man in ihr und zwar immer an den härtesten Stellen dichte Verkalkungslager in netzartiger Anordnung mit Freilassung ovaler Felder, in denen noch hier und da Knorpelzellen vorkommen.

Auf die Unterschiede derartiger Bilder von nicht implantirtem Knorpel eines $2\frac{1}{2}$ Cm. Embryo hinzuweisen, erscheint wohl überflüssig. Es möge nur auf Figur 10 verwiesen sein, bei welcher man sich die Knorpelzellen noch dichter stehend, etwas kleiner und rundlicher denken möge, um das Bild einer Knorpelfläche aus der Mitte der Oberschenkelepiphyse zu haben.

Somit ist auch in dieser Versuchsreihe der implantirte Knorpel fortgewachsen und es erübrigt noch, um die Probe auf alle diese, mit dem Knorpel so positiv ausgefallenen Versuche zu machen, der Controlexperimente zu gedenken, welche mit dem Knorpel ge-

borener Thiere angestellt wurden. A priori liess sich erwarten, dass alle Versuche damit ein negatives Ergebniss haben müssten.

Fünfte Reihe.

Implantationen mit kleinsten Gewebsstücken, speciell Knorpel von jüngeren und älteren Kaninchen.

Von einem halbjährigen, soeben getödteten Thiere (a) werden Stücke vom Rippenknorpel, Proc. xyphoideus und von der Tibiaepiphyse in $\frac{1}{2}$procentige Kochsalzlösung gelegt und davon wieder kleinste Theilchen zubereitet: vom Processus und von der Tibia Scheiben von $\frac{1}{8}$ Mm. Dicke, 3 Mm. Länge und 2 Mm. Breite; vom Rippenknorpel dagegen Stückchen von $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ Cm. Länge, 1 Mm. Breite und ca. 1 Mm. Dicke.

Ueber die 12 Einzelversuche der Gruppe A (29. October 1880), in denen in jedes Auge ein bis zwei Knorpelstückchen eingeführt worden waren, kann ich mich kurz fassen: Auch nicht in einem Auge wurde nur eine Spur vom Fortwachsen der implantirten Massen beobachtet. Sie wurden vielmehr entweder resorbirt, oder schrumpften oder blieben vollkommen unverändert, wenn auch, wie beim Embryonalknorpel, meist vom 10. Tage an Gefässe von der Iris her auf die Stücke herangewachsen waren oder sie umsponnen hatten. Nach wenigen Tagen verschwanden diese Gefässe wieder, und die Knorpelstücke blieben regungs- und leblos an ihrem Orte liegen, ohne irgendwelche Störungen am Auge selbst hervorzurufen. Die Thiere wurden in der Zeit vom 10.—51. Tage getödtet; am meisten sind bei ihnen die Stückchen von der Tibia und vom Processus geschrumpft. Eines der Thiere ist jetzt (6. Februar 1881) am 100. Tage; es hatte in das linke Auge Rippenknorpel und Tibiaepiphyse, in das rechte Proc. xyphoideus und Rippenknorpel implantirt erhalten. Doch nur vom letzteren sind die Theile noch erhalten und zwar völlig unverändert.

Zu den 10 Versuchen der Gruppe B (11. November 1880) werden Stücke von den zwei erwachsenen Kaninchen c und d verwendet, und zwar vom Kaninchen c Rippenknorpel, Processus xyphoideus, Magen- und Herzmusculatur und von d die eben genannten Theile, nur an Stelle der Musculatur vom Magen solche vom Dickdarm. Zu den vier ersten Experimenten wird nur von c, zu den letzten sechs alternirend von c und d genommen, um den Erfolg bei Geweben von verschiedenen Thieren beobachten zu können.

Auch hier war das Resultat das gleiche. Kein einziges Gewebsstückchen zeigte die geringste Neigung zum Fortwachsen. Nach acht Tagen liess sich wieder überall Gefässneubildung beobachten. Dann fingen die Körperchen, besonders die der Musculatur, zu schrumpfen an; nach drei Wochen waren sie vielleicht auf die Hälfte bis ein Viertel der früheren Grösse reducirt und blieben dann als kleine helle Pünktchen unverändert auf der Iris liegen. Etwas mehr Widerstand leisteten die Knorpelstückchen; doch auch sie hatten nach acht bis neun Wochen endlich die Grösse eines Kernes oder eines feinen Ringelchens erreicht, welches, wie systematisch verfolgende Zeichnungen der Cornea und Pupille lehrten, keine Aehnlichkeit mit den implantirten Stücken mehr darbot.

Eines der Versuchsthiere lebt noch (88. Tag) und soll noch möglichst lange beobachtet werden. Von den anderen zeigen speciell die Knorpelstückchen unter dem Mikroskop keine nennenswerthen Veränderungen im Vergleich mit nicht implantirtem Knorpelgewebe derselben erwachsenen Thiere. Querschnitte vom Processus xyphoideus zeigen Uebereinstimmung nach Ausdehnung und innerem Aufbau; irgend erheblichere Vermehrung der Zellen oder frische Verkalkung oder fötale Knochenbildung konnte ebensowenig angetroffen werden, wie Wucherungen in den implantirten Muskelstücken.

Unterziehen wir nun diese Versuche einer gemeinsamen Betrachtung, so stehen sich zwei Ergebnisse schroff gegenüber. Implantirter Knorpel von gebornen Kaninchen wird resorbirt oder schrumpft oder bleibt im seltensten Falle stationär. Fötaler Knorpel dagegen lebt und wächst jedesmal nach der Implantation im fremden Organismus fort, ja er kann sogar sich auf das Zwei- und Dreihundertfache der ursprünglichen Grösse vermehren und eine ächte Geschwulst, das Enchondrom hervorbringen.

Damit sind in der Hauptsache die Ergebnisse Zahn's, dessen vorläufiger Mittheilung meines Wissens keine ausführlichere Mittheilung gefolgt ist, vollauf bestätigt worden, wenn es mir auch nicht gelungen ist, einzelne seiner Beobachtungen zu wiederholen. So konnte ich niemals bemerken, dass ein implantirtes ganzes Organ, z. B. ein Oberschenkel (s. S. 288), unter Beibehaltung seiner Form weiter wuchs oder von der Diaphyse Exostosen und von der Epiphyse Enchondrome hervorrief.

Fragen wir nun, ob mit diesen Ergebnissen für die Aetiologie der Geschwülste etwas Positives gewonnen worden ist, so muss man hierauf entschieden mit Ja antworten, da es mehr als einmal gelungen ist, ächte Geschwülste, nehmlich Enchondrome und zwar von dauernder Existenz künstlich zu erzeugen.

Diese Thatsache weist zunächst mit aller Bestimmtheit darauf hin, dass die Entstehung einer Geschwulst an Gewebe von einer sehr frühen Entwickungsstufe gebunden ist. Denn es bedurfte ja nur minimaler Partikelchen von embryonalem Knorpel, um sie wuchern zu lassen, während gleich grosse und selbst viel grössere Theile von entwickelten Geweben einfach zusammenschrumpften. Es müssen demnach zwischen diesen beiden Gewebsgruppen so bedeutende Unterschiede in ihrer Lebensenergie vorhanden sein, dass sie nicht

blos im eignen, sondern sogar in einem fremden Organismus sich sofort geltend machen. Den embryonalen Geweben muss wie den Samenkörnern eine eminente Proliferationsfähigkeit innewohnen.

Diese Thatsache unterstützt aber andrerseits — und das erscheint mir als das Wichtigste — die Lehre Cohnheim's über die Aetiologie der Geschwülste. Denn die Statthaftigkeit seiner Hypothese, dass die Geschwülste auf embryonaler Anlage beruhen, ist nunmehr auch experimentell dargethan worden.

Und wenn es nun für unsere Untersuchungen als ein beachtenswerther Fortschritt gilt, dass diese Hypothese Cohnheim's experimentell ihre vollste Berechtigung erhalten hat, so erscheint es geboten, einmal zuzusehen, wie sich ihr gegenüber die bisher von den Autoren angeführten Ursachen der Geschwülste ausnehmen, und ob sie nicht weit schwerer wiegt, als alle diese zusammengenommen.

Eine derartige Betrachtung geschieht am besten auf einem enggumgrenzten Gebiete der ächten Geschwülste, und hierzu mögen die Tumoren des Uterus und der Ovarien gewählt sein, welche mir durch die klinische und anatomische häufige Beobachtung speciell am nächsten liegen. Was sich von ihnen ergiebt, wird vielleicht auch auf die anderen ächten Neubildungen anwendbar sein.

Wieviel ist schon über die Entstehung der Uterusmyome geschrieben worden! Und wie dürftig war gerade bei ihnen bisher die ätiologische Ausbeute! „Was die Bedingungen ihrer Entstehung anlangt, sagt Virchow (Geschwülste III. 150), so weiss man darüber wenig. In der Mehrzahl der Fälle entwickeln sich die Geschwülste in der zweiten Hälfte des Lebens; sie finden sich niemals vor der Pubertät und selten bei jungfräulichen Individuen in der früheren Zeit des Lebens; aber ausserordentlich häufig bei Jungfrauen in den späteren Jahren. Wenn man daher in gewissem Sinne sagen kann, dass die Gravidität wie eine Ableitung für solche Zustände erscheint, so darf man doch nicht annehmen, dass jede Gravidität einen günstigen Einfluss hat. Auch ist es vielfach constatirt, dass die Schwangerschaft das Wachsthum vorhandener Myome in hohem Grade beschleunigt. Wenn man nun auch nicht einfach behaupten darf, dass dieselben Ursachen, welche eine bestehende Geschwulst zu stärkerem Wachsthum anregen, ihre erste Bildung

bedingen, so wird man doch nicht umhin können, eine gewisse Analogie der Reize zuzugestehen. Für die Myome hat dieser Gesichtspunkt um so grössere Bedeutung, als bei grossen intraparietalen Knoten der ganze übrige Uteruskörper sehr häufig eine Zunahme erfährt, welche in ihrer Erscheinung und Entwicklung mit der Vergrösserung des schwangeren Uterus ganz und gar übereinstimmt. In solchen Fällen allgemeiner Hyperplasie des Uterus stellen sich die Myomknoten nur noch als weiter ausgebildete Partialhyperplasien dar; derselbe Vorgang, welcher das Gesammtgewebe des Uterus betrifft, steigert sich an einzelnen Stellen desselben zu ganz besonderer Höhe."

Sehr eingehende Untersuchungen über die Aetiologie der Uterusmyome hat Winckel[1]) angestellt; er fasst sie in folgende Sätze zusammen: „Partielle Hyperplasien des Uterus entstehen am häufigsten im Anfang der dreissiger Jahre, d. h. gegen die Mitte der Menstruationszeit, nachdem der Uterus schon die Zeit grösster Fruchtbarkeit überstanden hat. Die Reize, denen sie ihre Entstehung verdanken, treffen den Uterus theils direct (Coitus, Stoss, Abort, rohe Placentarlösung, Peritonitis mit Adhäsionen), theils indirect (Heben, starke Erschütterungen, plötzliche Hyperämien); sie bewirken erst Circulationsstörungen, Stasen, Wandschwellungen, dabei Auswanderung von Blutkörperchen, und führen endlich, namentlich beim Zusammentreffen verschiedener schädlicher Momente, die wiederholt dieselbe Stelle des Organs afficiren, zu einer partiellen Hyperplasie seiner Wandungen, zum Theil auch weil das schon erkrankte Organ nicht concipiren und durch allgemeine, aber vorübergehende der partiellen, meist dauernden Hyperplasie entgehen kann."

„Die Entstehung eines Uterusmyoms könne man sich nach Winckel[2]) etwa so denken, dass durch eine der genannten Ursachen an irgend einer Stelle des Uterus die capillaren Gefässe sehr stark ausgedehnt würden, dass dann der activen oder passiven Hyperämie eine Auswanderung von Serum und Blutkörperchen oder eine Gefässberstung mit Blutextravasat folge und dass nun entweder dieses Extravasat oder Transsudat ähnlich einem Ovulum den An-

[1]) Sammlung klin. Vorträge von Volkmann. No. 98.
[2]) Die Pathologie der weiblichen Sexualorgane. Leipzig. Hirzel. 1878. II. Lief. S. 56.

stoss zur Neubildung gebe, oder auch die Capillarüberfüllung mit stark sauerstoffhaltigem Blute durch ihre längere Dauer allein schon genüge, die partielle Hyperplasie hervorzurufen. Man dürfe eben nie vergessen, dass der Uterus ein sehr bewegliches, sehr leicht Circulationsstörungen ausgesetztes, sehr reizempfängliches und dabei mit sehr starken, unter hohem Druck stehenden Gefässen versehenes Organ sei."

Und wie ganz anders lauten die Angaben von Schröder[1]) und Gusserow[2])? Nach dem Ersteren ist über die Ursachen, welche die Entwicklung von Myomen veranlassen oder begünstigen, noch gar Nichts bekannt, und alle ätiologischen Bemühungen seien bis jetzt so gut wie resultatlos geblieben. Ja er kommt im Gegensatz zu Winckel zu dem Schlusse, dass durch Einwirkung örtlicher Reize die Entstehung von Myomen sich nicht erklären lässt, dass örtliche Reize in dem gewöhnlichen Sinne die Ursache unmöglich abgeben können. Ebenso kann Gusserow alle die gewöhnlich angeführten Ursachen der Myome, wie Abortus, Geburten, Sterilität, locale Reize etc. oder gar Körpererschütterungen und Erkältung zur Zeit der Regel nicht gelten lassen. Denn es bleibt ihm der Vorgang der Myombildung gerade so räthselhaft noch wie früher, und es liesse sich wohl einsehen, wie z. B. Erkältungen u. dgl. eine Metritis hervorrufen, nicht aber, wie sie gerade zu einer Myombildung Veranlassung geben könnten.

Und in der That — liegt auch nur ein zwingender Grund vor, ein Uterusmyom auf einen rein traumatischen oder entzündlichen Ursprung zurückzuführen? Ich glaube, dass man vergeblich danach suchen wird. Denn wie unendlich oft werden Frauen von Stössen oder sonstigen schweren Körpererschütterungen betroffen, denen keine örtliche Erkrankung, geschweige denn eine Neubildung nachfolgt; und wie häufig sind die Entzündungen der Gebärmutter, zumal die puerperalen, oder nur chronische Endometritiden, nach deren Verlauf das Organ vollkommen gesund befunden wird und gesund bleibt? Umgekehrt dagegen treten Myome so häufig auf bei Frauen, mögen sie nun geboren haben oder nicht, die sich nie einer Schädlichkeit ausgesetzt und welche, vielleicht in den denkbar besten Verhältnissen lebend, sich keiner einzigen erheblicheren Localerkran-

[1]) Krankheiten der weiblichen Geschlechtsorgane. 4. Aufl. 207.
[2]) Neubildungen des Uterus. Stuttgart. Enke. S. 34.

kung entsinnen können. Gerade ohne einen greifbaren Grund treten die Myome so gern auf und machen sich erst durch die ernsteren Symptome oder durch das lebhaftere Wachsthum bemerkbar, nachdem sie schon Jahre lang vorher bestanden haben.

Wenn man sich andrerseits aber fragt, auf welche Weise ein Trauma oder eine Entzündung z. B. ein interstitielles Myom der hinteren Uteruswand, das in wenigen Wochen nach dem angeblichen Trauma zur Grösse eines Apfels wächst, hervorbringen sollte, ein Myom, das vielleicht eine scharf abgegrenzte Kapsel und eine grössere Anzahl deutlich hervortretender Einzellappen aufweist, so fehlt uns zur Beantwortung in der gesammten pathologischen Anatomie jedweder Anhalt. Man begreift wohl, dass durch das Trauma eine Zerreissung der Blutgefässe und vielleicht eine Quetschung der Muscularis uteri mit nachfolgender Entzündung und selbst Eiterung entsteht, niemals aber, wie sich dadurch zwischen den Muskelbündeln gleichsam ein neuer Muskelkörper entwickeln soll, dessen Fasern einen ganz anderen Verlauf und entgegengesetzte Anordnung haben. Und führt man diesen Tumor, wie es nothwendig ist, auf ein zuerst kleinstes Knötchen zurück, welches die Verwundung hervorgebracht haben soll, so sieht man immer noch nicht ein, warum, bei der Ausbreitung der betreffenden Erschütterung jedenfalls über den ganzen Uterus, gerade nur an der oder jener beschränkten Stelle, z. B. an der hinteren Wand, eine Störung der Gewebsanordnung auftritt und nur einzelnen, kleinsten Muskelgruppen sofort eine ganz andere Wachsthumsrichtung und Wachsthumsenergie verliehen werden soll.

Auf eben so schwachen Füssen aber wie der traumatische, steht der rein entzündliche Ursprung der Myome, für den sich auch nicht Ein überzeugendes Moment vorbringen lässt. Denn die Entzündungen sind in ihren typischen Einflüssen und Vorgängen in den Geweben z. B. auf einer sichtbaren Körperstelle wie der Haut, hinreichend bekannt und untersucht, und es würde sich ganz unserem Verständniss entziehen, wie unter dem Vorgang der Gewebsentzündung mit einem Male eine Muskelgruppe zu einer abnormen Art der ferneren Gruppirung ihrer Theile und des ferneren Weiterwachsens angeregt werden soll.

Nach Alledem erscheint es überflüssig, der vielen Ursachen noch zu gedenken, wie Körperanstrengung zur Zeit der Regel, star-

kes Singen, Tanzen, Schlittschuhlaufen, nervöse Einflüsse etc., denen man so oft als den angeblich wirklichen Ursachen in den Krankengeschichten begegnet. Ich glaube nicht, dass sie im Ernste gemeint sind. Mit Vorliebe wird von den Kranken eine derartige Schädlichkeit gesucht und gefunden. In einer grossen Zahl von Fällen fehlt sie vollständig; und hat sie wirklich existirt, so lässt sich ebenso sicher behaupten, dass sie ein schon bestehendes kleines Myom betroffen und in Mitleidenschaft gezogen oder zum Weiterwachsen angeregt, als ein Myom überhaupt hervorgebracht hat.

Wenden wir uns nun zur Erklärung der Ovarienkystome, so ergiebt sich, dass wir mit der gewöhnlichen Aetiologie ebenfalls nicht vorwärts kommen. Für den traumatischen oder entzündlichen Ursprung giebt es keinen plausiblen Grund. Die Autoren stimmen dagegen immer mehr darin überein, dass wie Klebs zuerst hervorgehoben und wie z. B. Schröder (l. c. S. 153) anführt, die erste Anlage der Kystome vielleicht immer angeboren ist, und dass der häufige Befund geringerer, kystomatöser Entartungen bei Neugebornen dafür spricht, dass sogar die Geschwulstbildung in ihren Anfängen mit auf die Welt gebracht wird. Dieselbe bleibt auf diesen Anfängen fast stets bis nach der Pubertät stehen, um sich später erst weiter zu entwickeln.

Nachdem sich somit die Haltlosigkeit der gewöhnlich angenommenen Ursachen ergeben, fragt es sich, ob die experimentell berechtigte Hypothese Cohnheim's einen bessern Einblick in die ursächlichen Verhältnisse gestattet.

Zunächst würde es nun nahe liegen, für die Entstehung der Uterusmyome an die physiologischen Congestionen zu denken, welche die Gebärmutter jahrelang in vierwöchentlichen Intervallen oder während wiederholter Schwangerschaften in besonders hohem Grade treffen. Diese Congestionen können aber im besten Falle, wie sich alltäglich bei der Menstruation und Schwangerschaft beobachten lässt, nur allgemeine Vergrösserungen der Gebärmutter im Gefolge haben. Sie genügen daher noch nicht, um Geschwülste hervorzurufen.

Zweitens könnte man die ausserordentlich proliferationsfähigen Zellen anführen, wie sie von der Pubertät an im Uterus vorhanden sind. Was ist aber damit gewonnen? Sie machen begreiflich, wie die rapide Zunahme der Muskelfasern in der Schwangerschaft zu Stande kommt, jene gleichmässige physiologische Hypertrophie, bei

der die Muskelbündel ihre normale Anordnung und gegenseitige Lagerung beibehalten; — über die Entstehung localer Tumoren im Uterus wird damit kein Licht verbreitet.

Um sie zu erklären, sind meines Erachtens nur zwei Möglichkeiten festzuhalten: entweder eine locale Widerstandsabnahme in der Umgebung einer bestimmten Stelle des Uterus — an der sich ein Myom entwickelt — oder eine locale abnorme Anlage in der elementaren Zusammensetzung der Gewebe.

Man kann sich nehmlich ebensowohl vorstellen, dass eine bestimmte Stelle des Körpers in abnormer Weise wächst, weil das umgebende Gewebe dem Wachsthum abnorm geringe Resistenz entgegensetzt; eine Widerstandsunfähigkeit, welche entweder angeboren sein kann oder sich im späteren Leben aus irgend einem Grunde entwickelt, z. B. weil die einzelnen Gewebe schneller altern als andere (Thiersch). Auf der anderen Seite können an einer beliebigen Körperstelle embryonale Keime zurückgeblieben sein und können nun im Kampfe mit den umgebenden Geweben von vornherein obsiegen oder im weiteren Leben die Oberhand gewinnen[1].

Sehen wir nun zu, ob sich für diese beiden Möglichkeiten auch anatomisch greifbare Unterlagen anführen lassen, so interessirt uns zunächst die erste Annahme, die angeborne oder sich später entwickelnde zu geringe Resistenz der umgebenden Gewebe. Auf sie hat bereits Virchow (l. c. S. 152) bei der ätiologischen Besprechung der Uterusmyome ganz besonders hingewiesen. Zu ihrer Erklärung müsse man ein krankhaftes Moment heranziehen, das entweder auf eine ungewöhnliche Höhe des örtlichen Reizes, oder auf einen Schwächezustand der betroffenen Stelle bezogen werden könnte. Und in diese letztere, nach ihm wahrscheinlich sehr grosse Categorie rechnet er die Fälle, wo die Geschwulstbildung in einem Uterus stattfindet, dessen Wand irgend eine Mangelhaftigkeit der Einrichtung besitzt. Diese Mangelhaftigkeit könne aber eine ursprüngliche, durch Chlorose bedingte sein, oder durch Subinvolutio uteri nach früh- und rechtzeitigen Geburten, oder sie werde hervorgebracht durch Mangel an Gebrauch, durch die Betheiligung des Uterus an krankhaften Vorgängen der Nachbarorgane oder durch Lageveränderungen des Organs.

[1]) Cf. Weigert, Ueber Entzündung. Sep.-Abdruck aus der Realencyclopädie der gesammten Heilkunde von Eulenburg. S. 15.

Alle Gewebe des menschlichen Körpers stehen zu einander in stetem Gleichgewichtsverhältniss und setzen sich gegenseitig bestimmte Wachsthumsgrenzen. So erlaubt die vorhandene Epidermis dem Rete Malpighi nur ein bestimmtes Maass des Wachsthums, ebenso das Periost dem Knochen, der Knochen dem Markraum. Jedes Gewebe setzt dem benachbarten einen gewissen Widerstand in übermässiger Wucherung entgegen.

Geht nun dieser Widerstand auf irgendwelche Weise verloren, so fehlt den anliegenden Geweben die Schranke der erlaubten Ausbreitung und es erfolgt eine locale Gewebswucherung, ein localer Tumor, der entweder beständig oder so lange wächst, bis ihm eine mächtigere Wachsthumsgrenze von fernerliegenden Organen gesetzt wird. Eine derartige verminderte Resistenz der Gewebe erscheint aber für den Uterus anatomisch durchaus verständlich. Man braucht sich nur die Folgen der mangelhaften Zurückbildung nach Geburten, die partiellen Erschlaffungen z. B. an der Placentarstelle, die bei Chlorotischen so häufige mangelhafte Entwickelung des Uteruskörpers vorzustellen.

Oder es können auch die Gewebe an beschränkten Stellen zu schnell und zu früh altern und dadurch die gegenseitigen physiologischen Widerstände alteriren. Denn ebenso wie sie sich im menschlichen Organismus zu ganz verschiedenen und geregelten Zeiten lebhafter entwickeln, z. B. die Bart- und Schamhaare, die Geschlechtsorgane zur Zeit der Pubertät, die Samenkörperchen, die Graaf'schen Follikel etc., so können die verschiedenen Gewebe auch früher oder später wieder regressive Metamorphose eingehen, deren hier und da zu frühes Auftreten gewiss nicht in Abrede gestellt werden kann.

Die andere Möglichkeit war die locale abnorme Anlage in der elementaren Zusammensetzung der Gewebe. Es sollen embryonale Keime verirrt oder unverbraucht liegen geblieben sein und nun im Kampfe mit den umgebenden Geweben von vornherein obsiegen und im weiteren Leben die Oberhand gewinnen. Dass solche embryonale Keime dies in der That und in geradezu überraschender Weise thun, sich in kurzer Zeit um das Zweihundertfache vermehren und dauernde ächte Tumoren bilden, darüber existirt ja nunmehr nach meinen Versuchen kein Zweifel. Lassen sich aber solche Keime in kindlichen oder erwachsenen Organen makro- und mikroskopisch auch sicher nachweisen?

Die Erforschung derselben ist mit positiven Ergebnissen bereits angebahnt und verspricht weitere interessante Angaben. So hat Virchow[1]) beobachtet, dass Knorpelinseln inmitten fertigen Knochengewebes sitzen geblieben waren; Schweigger-Seidel[2]) hat bei Neugebornen auf der inneren Fläche des Praeputium Epithelperlen unter der Epithelschicht in zahlreicher Menge nachgewiesen. Epstein fand ebenfalls bei Neugebornen Epithelperlen am Gaumen, an der Innenfläche der kleinen Schamlippe, am freien Rande des hinteren Gaumenbogens, am vorderen Rande des Zungenbändchens und vermuthet ähnliche Epithelkugeln im unteren Theile des Collum uteri neugeborner Mädchen, an dessen Schleimhaut er sehr schön ausgesprochene Einsenkungen und Faltungen der Oberfläche beobachtete. Alle diese zahlreichen Epithelbildungen betrachtet er als abgeschlossene Heerde aus der Zeit der embryonalen Entwicklung, die einem physiologischen Zwecke nicht entsprechend, so zu sagen ein Uebermaass der fötalen Gewebsproduction darstellen. Sie gehen späterhin entweder zu Grunde oder bleiben, wie beobachtet wurde, in den lebenden Geweben als kleine Fremdkörper eingeschlossen. Epstein selbst sieht in ihnen den Nachweis des von der Cohnheim'schen Hypothese geforderten überschüssigen Zellmaterials, das unter gewissen Bedingungen zum Ausgangspunkt wachsender Geschwülste werden kann.

Es liegt nun gewiss die Vermuthung nahe, dass sich derartige Keime auch an anderen Stellen noch auffinden lassen werden, wenn sich nur Jemand die Mühe nehmen wollte, die pathologische Entwicklungsgeschichte der kindlichen Organe einmal eingehend zu studiren; und ich bin der festen Ueberzeugung, dass sich, wie in den Ovarien kleinster Kinder Kystome und Dermoide, so in den Uteri bereits die Anfänge späterer Myome als feinste Knötchen der Muscularis nachweisen lassen, wenn man nur in einer grossen Anzahl von Fällen Schnitt für Schnitt das kindliche Organ zerlegen und durchmustern wird.

Als eine fernere Stütze der localen abnormen Anlage hat man die congenitalen Tumoren zu betrachten, denen gerade die jüngste

[1]) Berl. akad. Monatsb. Phys.-math. Kl. 6. Dec. 1875.

[2]) Siehe bei Epstein, Ueber Epithelperlen in der Mundhöhle neugeborner Kinder. Zeitschr. f. Heilkunde. Prag 1880. I. 1.

Literatur erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet hat. Maas[1]) beobachtete unter 278 in drei Jahren in die Klinik aufgenommenen Geschwülsten 26 bei Kindern (9,3 pCt.), deren Entstehung ohne Weiteres auf überschüssige congenitale Keime zurückgeführt werden musste, und sah bei Erwachsenen Tumoren, die sich aus angebornen Knötchen entwickelt hatten. Vergegenwärtigt man sich die Gliome, die Myosarcome der Nieren[2]), die Sarcome der Scheide[3]), die Angiome und Krebse in Haut, Knochen und inneren Organen, wie sie bei Kindern schon im ersten Lebensjahre, bisweilen wenige Wochen nach der Geburt vorkommen, so denkt wohl Niemand daran, sie auf rein traumatischen oder entzündlichen Ursprung zurückzuführen. Hier kann es sich allein um Störungen der frühesten Anlage handeln. An der Stelle der Geschwulstbildung, können wir uns denken, haben die Gewebe in ihrer Entwicklung nicht gleichen Schritt gehalten oder das embryonale Bildungsmaterial ist in überreichem Maasse hier abgelagert worden und wächst nun gerade so mächtig fort, wie der implantirte Embryonalknorpel in der vorderen Augenkammer.

Und wenn sich jene beide Möglichkeiten combiniren, abnorme locale Anlage mit localer Widerstandsabnahme, wie es für den Uterus nicht unwahrscheinlich ist, so rückt die Entstehung und zumal die rapide Zunahme localer Tumoren unserem Verständniss noch näher.

Fassen wir nun alle diese Deductionen zusammen, so macht es den Eindruck, dass die eben erörterte Aetiologie der Geschwülste weit mehr befriedigt, als jede andere, wenn sie auch mancherlei Einwürfen noch begegnen wird. So lässt sich einwenden, dass auch sie zunächst nur den Werth einer Hypothese habe. Hierauf muss man aber erwidern, dass der Weg der Exclusion und das experimentelle Resultat uns nothwendigerweise auf sie hinführt; dass wir bei noch unzulänglichen directen Beweisen überhaupt ohne

[1]) Zur Aetiologie der Geschwülste. Berl. klin. Wochenschr. 1880. 47.

[2]) Literaturzusammenstellung bei Ahlfeld, Zur Casuistik congenitaler Neoplasmen. Arch. f. Gyn. XVI. 1., bei Rohrer, Das primäre Nierencarcinom. Diss. Zürich 1874 und bei Maas (l. c.).

[3]) Ahlfeld (l. c.) und Sänger, Sarcom der Scheide (der Blase, der Ligamenta lata, der Beckenlymphdrüsen) bei einem dreijährigen Kinde. Arch. f. Gyn. XVI. 1.

Hypothese nicht auskommen, und sie gerade deshalb auch von Werth ist, als wir mit ihr vierlerlei Lebenserscheinungen der Geschwülste, wie Multiplicität, symmetrisches Auftreten z. B. von Enchondromen und Lipomen etc. in Einklang bringen können.

Ein fernerer Einwand ist der, dass, wenn die ächten Geschwülste auf embryonaler Anlage beruhen, sie doch alle in Folge der enormen Proliferationsfähigkeit der embryonalen Zellen in der frühesten Jugend auftreten müssten, und nicht, wie man so oft beobachtet, im späteren Alter. Schliesst denn aber das spätere Zuruntersuchungkommen aus, dass sie nicht schon lange als kleine Tumoren existiren, die durch bestimmte Einflüsse nur zum Wachsthum angeregt zu werden brauchen, sodass z. B. aus den Epithelperlen in der Mundhöhle, am Präputium und an den Schamlippen sich späterhin Carcinome entwickeln können?

Wenn aber dem so ist, dann fragt sich nur, warum die Embryonalkeime solange latent bleiben können, und wodurch sie plötzlich zu dem stärksten Wachsthum angeregt werden. Ich meine, dass die Latenz auf dem ungestörten Gleichgewicht beruht, das zwischen den Geweben des Embryonalkeims und seiner Nachbarschaft eine Zeit lang herrscht, dass aber mit der Störung desselben, herbeigeführt einerseits durch verminderte Resistenz der Nachbargewebe, oder andererseits durch besonders starken Reiz und lebhaft gesteigerte Blutzufuhr zu den Embryonalkeimen in Folge von Traumen oder Entzündungen jede Schranke für die hohe Proliferationsfähigkeit ihrer Zellen sofort wegfällt.

Es leuchtet daher ein, dass bestimmte Einflüsse zu bestimmten Zeiten auf das Wachsthum der Geschwülste einen mächtigen Reiz ausüben werden; und es kann nicht schwer fallen, dieselben im weiblichen Organismus namhaft zu machen. Es werden in der Hauptsache alle diejenigen Vorgänge sein, welche die Blutzufuhr zu den Geschlechtsorganen in besonders hohem Grade und in regelmässigen Intervallen steigern, wie die Menstruation, die Schwangerschaft, das Wochenbett, und damit in dem Keime eine andauernd gesteigerte Blutcirculation herbeiführen. Denn so begreift sich wohl am ehesten, dass bei Mädchen vor der Pubertät z. B. ein Uterusmyom, das jedenfalls schon längst vorhanden ist, doch niemals zur Untersuchung Veranlassung giebt, mit dem Eintritt der Menstruation aber, ohne dass je der geringste Insult vorangegangen wäre, sich

allmählich eine derartige Geschwulst bemerkbar macht und von Monat zu Monat im Wachsthum verfolgt werden kann. Oder ist es noch nothwendig, an die lebhafte Zunahme von Ovarientumoren während der Schwangerschaft zu erinnern? Hier genügt es wohl auf die zahlreiche Casuistik zu verweisen, über welche die Lehrbücher hinreichenden Aufschluss geben.

Zu diesen Einflüssen gehören aber ferner die traumatischen und entzündlichen Reize, denen sich das weibliche Geschlecht oft genug aussetzt. Selbstredend führen auch sie eine bisweilen ganz beträchtliche chronische Hyperämie in den betreffenden Organen herbei, welche aber nur dann eine ächte Geschwulst im Gefolge hat, wenn sie die Anlage dazu vorfindet.

Zur Begründung dieses Satzes dient eine höchst lehrreiche Beobachtung von Maas (l. c.). Sie zeigt das Verhältniss des Trauma zur embryonalen Geschwulstanlage und rubricirt in der Aetiologie der Geschwülste das Trauma zu den Gelegenheitsursachen, den accidentellen Momenten. Ein 23jähriger Mann hatte über dem innern Winkel der linken Augenbraue ein kleines Angiom, das seit seiner Geburt unverändert bestand. Bei einer Mensur erhielt er einen Hieb, der auch durch das Angiom ging. Die Wunde heilte und die Gefässgeschwulst schien durch die Narbe ganz verschwunden zu sein. Bald nach der Heilung aber bildete sich in der Narbe an der Stelle des früheren Angioms und zwar nur an dieser eine Anfangs kleine, schmerzlose Geschwulst, die schnell wuchs und in entstellender Weise über das Niveau der Stirn hervorragte. Es hatte sich, während der übrige Theil der Narbe ganz unbetheiligt geblieben war, ein arterielles Angiom (Aneurysma racemosum) genau an der Stelle des früheren wieder entwickelt, welches nunmehr operativ entfernt wurde.

Endlich ist als eines der wichtigsten Einflüsse der Schwächung des Gesammtorganismus zu gedenken, wie sie alle jene Vorgänge im Leben mit sich bringen können, welche die Lebenskraft herabsetzen. Hierher gehören ausser dem Alter mit seinen zahlreichen, regressiven Metamorphosen, worauf besonders Thiersch aufmerksam gemacht hat, consumirende Krankheiten, infectiöse Prozesse; ferner langjährige schwere Blutungen, schlechte Ernährung und was der Verhältnisse mehr sind, welche die Lebensenergie der Gewebszellen verringern. Alle diese Vorgänge gestatten eventuellen Geschwulst-

keimen, dadurch dass sie die Widerstände der sie umgebenden Gewebe herabsetzen, sich mittelst der ungeheuren Proliferationsfähigkeit ihrer embryonalen Zellen zügellos zu vermehren und Neubildungen hervorzubringen, deren Gewebe den embryonalen sehr nahe kommen.

Sonach ergiebt sich von selbst, welche Bedeutung allen diesen Einflüssen beizulegen ist. Hält man sich an die Ergebnisse dieser Untersuchungen, so kann die erste Anlage einer ächten Geschwulst nur auf den feinsten Unterschieden der elementaren Zusammensetzung eines Organs, speciell auf embryonalen Keimen beruhen. Traumen aber, wie Entzündungen, gesteigerte Blutzufuhr wie Schwächung des Organismus dürften ohne eine präexistirende Geschwulstanlage nicht im Stande sein, eine ächte Geschwulst hervorzurufen; sie sind nur Gelegenheitsursachen, nur accidentelle Momente, welche für die Wachsthumsbeförderung einer Geschwulst gewiss der grössten Beachtung werth sind.

Und wenn ich mich nun zum Schlusse wende, so erscheint es nahe liegend, welchen ferneren Weg die experimentelle Forschung in diesem Capitel zu betreten hat. Was sich vom Knorpel beobachten liess, wird zunächst mit anderen embryonalen Geweben noch zu erproben sein, und es erscheint die Annahme nicht gewagt, dass sich auch Epitheliome, Myome, Adenome, Dermoide etc. künstlich werden hervorbringen lassen. Es wird dies vielleicht um so eher gelingen, je früher noch die Fötalzeit ist, aus der die zu implantirenden Stückchen genommen werden.

Zu allen obigen Versuchen stammten die embryonalen Implantationsmassen aus der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Nach Kölliker aber entspricht ein 15 Mm. langer Kaninchenembryo ungefähr der Mitte derselben. Will man daher, wie es dringend empfehlenswerth ist, Material zur Implantation der ersten Hälfte der Schwangerschaft entnehmen, in welcher beim Menschen wie beim Thiere die Wachsthumsenergie des Embryo die ungleich stärkere ist, so wird man freilich, will man Kaninchenembryonen zu den Versuchen nehmen, wegen der ausserordentlichen Kleinheit und Zartheit derselben auf erhebliche Schwierigkeiten stossen, daher werden am zweckmässigsten die Fötus grösserer Thiere, wie Hunde und Katzen, zu empfehlen sein.

Haben sich aber auch hier ächte, und vielleicht noch grössere Geschwülste entwickelt, als meine eigenen Untersuchungen hervorbrachten, so ist es die Aufgabe fernerer Arbeiten, auch jene accidentellen Momente in ihrer Wirkung auf die Tumoren weiter zu prüfen.

Die Untersuchungen dieser Arbeit wurden im pathologischen Institut des Herrn Prof. Cohnheim ausgeführt. Für seine vielseitige Anregung und Unterstützung drücke ich ihm hierdurch den herzlichsten Dank aus.

Leipzig, den 6. Februar 1881.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel X—XII.

Fig. 1. Zweite Versuchsreihe. Gruppe D. Zweites Kaninchen. Schematische Darstellung des linken Auges mit dem implantirten Knorpelstückchen von einem 6 Cm. langen Embryo. Operationstag.

Fig. 1 a. Dasselbe Stückchen nach 4 Wochen um das 40fache gewuchert.

Fig. 1 b. Dasselbe nach 126 Tagen.

Fig. 2. Schematische Darstellung des rechten Auges von demselben Kaninchen mit dem implantirten Knorpelstückchen von einem 6 Cm. langen Embryo. Operationstag.

Fig. 2 a. Dasselbe nach 4 Wochen mindestens um das 40fache gewuchert.

Fig. 2 b. Nach 126 Tagen dasselbe ziemlich um das 80fache gewachsen.

Fig. 3. Zweite Versuchsreihe. Gruppe D. Drittes Kaninchen. Schematische Darstellung des rechten Auges mit dem implantirten Knorpelstückchen von einem 6 Cm. langen Embryo. Operationstag.

Fig. 3 a. Dasselbe Stück nach 4 Wochen um das 40fache gewachsen.

Fig. 3 b. Dasselbe nach 126 Tagen mindestens um das 200fache der ursprünglichen Grösse gewuchert. (Das obere Lid ist in die Höhe gezogen gezeichnet, um die episcleralen Gefässe darzustellen.)

Fig. 3 c. Dasselbe Auge von der Seite betrachtet, um die Dickenverhältnisse des nach der hinteren Augenkammer gewucherten Enchondroms zu zeigen.

Fig. 4. Schematische Darstellung vom linken Auge desselben Kaninchens, mit dem implantirten Knorpelwürfel vom einem 6 Cm. langen Embryo. Operationstag.

Fig. 4 a. Derselbe Würfel nach 28 Tagen ungefähr um das 40fache vergrössert.

Fig. 4 b. Derselbe bis zum 126. Tage um ein Viertel zurückgebildet. Steht mittelst feiner dunkler Fäden mit der Iris noch in Verbindung.

Fig. 5. Vierte Versuchsreihe. Drittes Kaninchen. Schematische Darstellung des rechten Auges mit dem implantirten Knorpelstückchen von einem $2\frac{1}{2}$ Cm. langen Embryo. Operationstag.

Fig. 5 a. Dasselbe Stück nach 50 Tagen circa um das 60fache gewachsen.

Fig. 5 b. Dasselbe nach 113 Tagen um das 300fache gewuchert, mit reichlichen Gefässnetzen der Cornea versehen.

Fig. 6. Schematische Darstellung des linken Auges. Das implantirte Knorpelstück ebenfalls von einem $2\frac{1}{2}$ Cm. langen Embryo. Operationstag.

Fig. 6 a. Dasselbe Stückchen nach 50 Tagen um das 40fache,

Fig. 6 b. nach 113 Tagen um das 300fache gewuchert und mit episcleralen Gefässnetzen bedeckt. (Zur Veranschaulichung derselben ist in der Zeichnung das obere Lid emporgezogen gedacht.)

Fig. 7. Zweite Versuchsreihe. Knorpel von einem 6 Cm. langen Embryo in die Bauchhöhle implantirt. Nach 30 Tagen Knorpelwucherung und Knochenneubildung.

Die Erklärung der Buchstaben ist hier wie in den folgenden Figuren im Text nachzusehen.

Fig. 8. Zweite Versuchsreihe. Mehrere Knorpelstückchen von einem 6 Cm. langen Embryo in die Bauchhöhle gebracht. Nach 30 Tagen in allen Stücken enorme Knorpelwucherung, Verkalkung und Bildung von Markräumen.

Fig. 9. Dritte Versuchsreihe. Ein Stückchen Oberschenkelepiphyse, Haut und Darm von einem 4 Cm. grossen Embryo in die Bauchhöhle gebracht. Am 12. Tage bilden die drei Stückchen ein verschmolzenes Ganzes. Vom gewucherten Knorpel ist neugebildetes Knochengewebe ausgegangen.

Fig. 10. Nicht implantirter Epiphysenknorpel von einem 5 Cm. langen Embryo. Vergr. 500.

Fig. 10 a. Die schwarze Ecke im Würfel bezeichnet die Grösse des in Fig. 10 dargestellten Stückes.

Fig. 11. Epiphysenknorpel von einem 4 Cm. langen Embryo in das Auge gebracht. Nach 26 Tagen Neubildung von Knochengewebe im Centrum mit Markräumen. Vergr. 500.

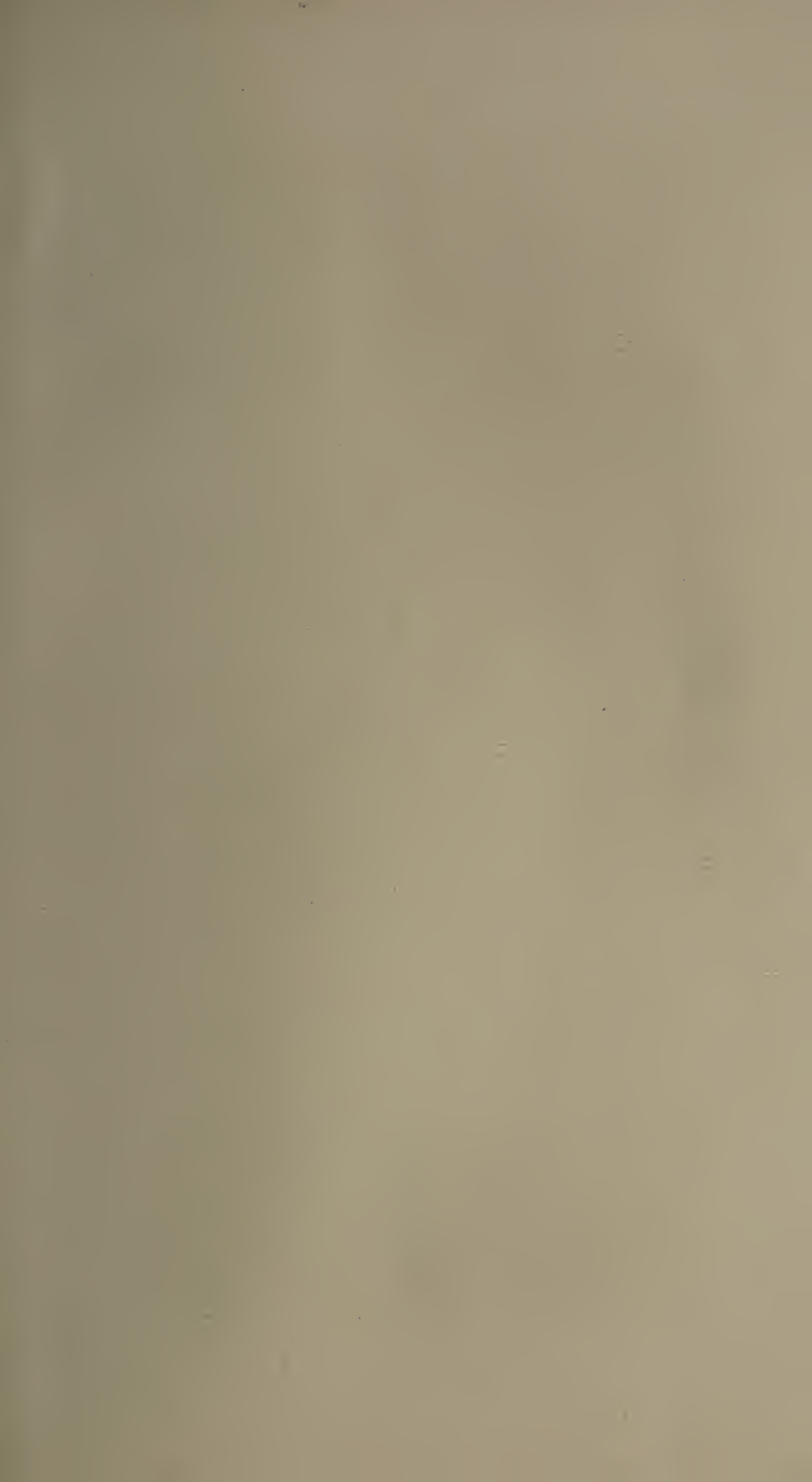
Fig. 11 a. Natürliche Grösse des in Fig. 11 gezeichneten Stückes. Querschnitt.

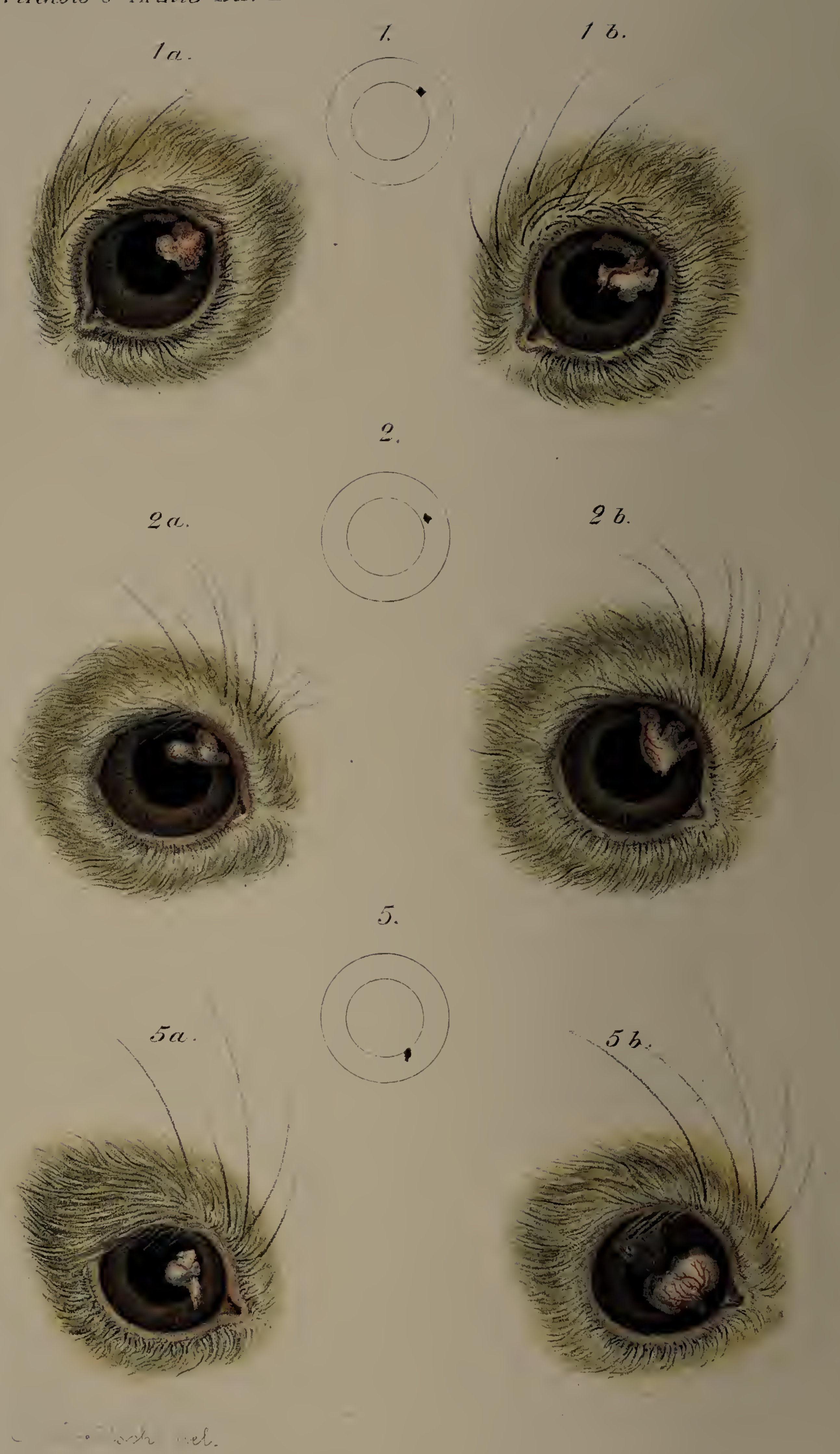
Fig. 12. Ein gleiches Stück nach 20 Tagen bei 1000facher Vergrösserung. Knochen- und Markraumbildung.

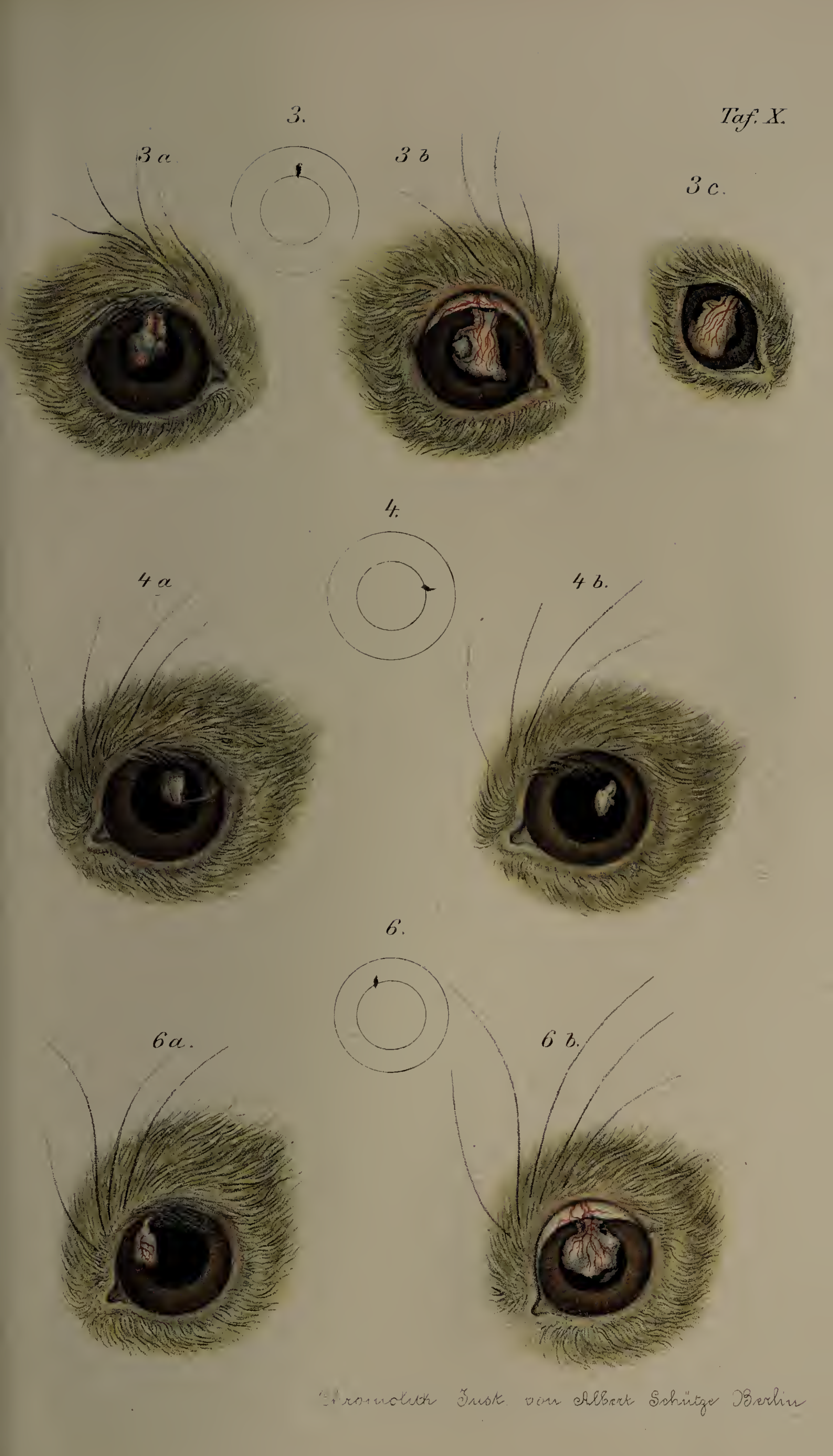
Fig. 13. Kleinstes Knorpelstückchen von einem 4 Cm. langen Embryo in die vordere Augenkammer gebracht. Nach 78 Tagen vollkommene Knochen- und Markraumbildung. 150fache Vergrösserung.

Fig. 14. Dasselbe Stückchen bei A (Fig. 13) mit 500facher Vergrösserung gezeichnet.

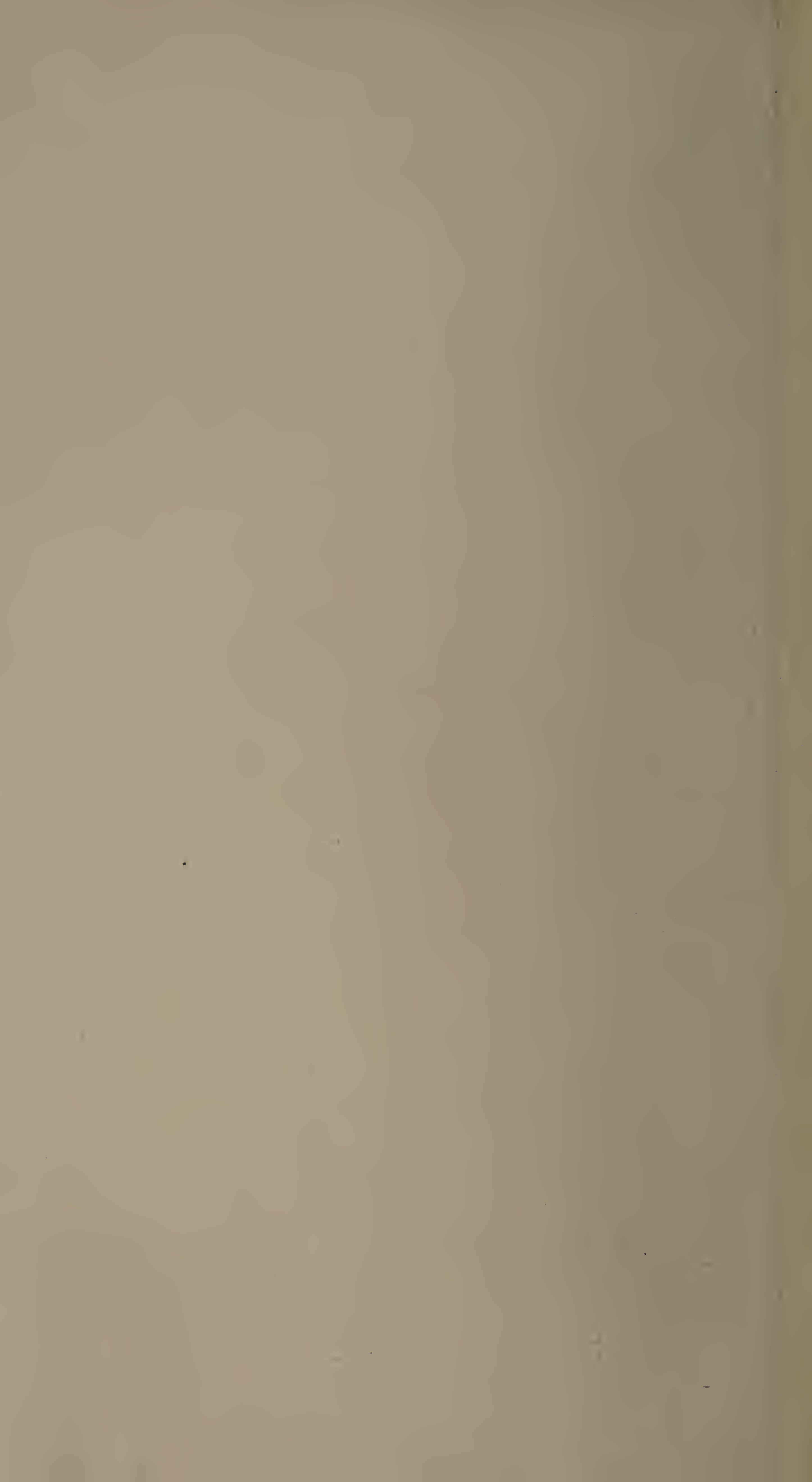
Druck von G. Reimer in Berlin.

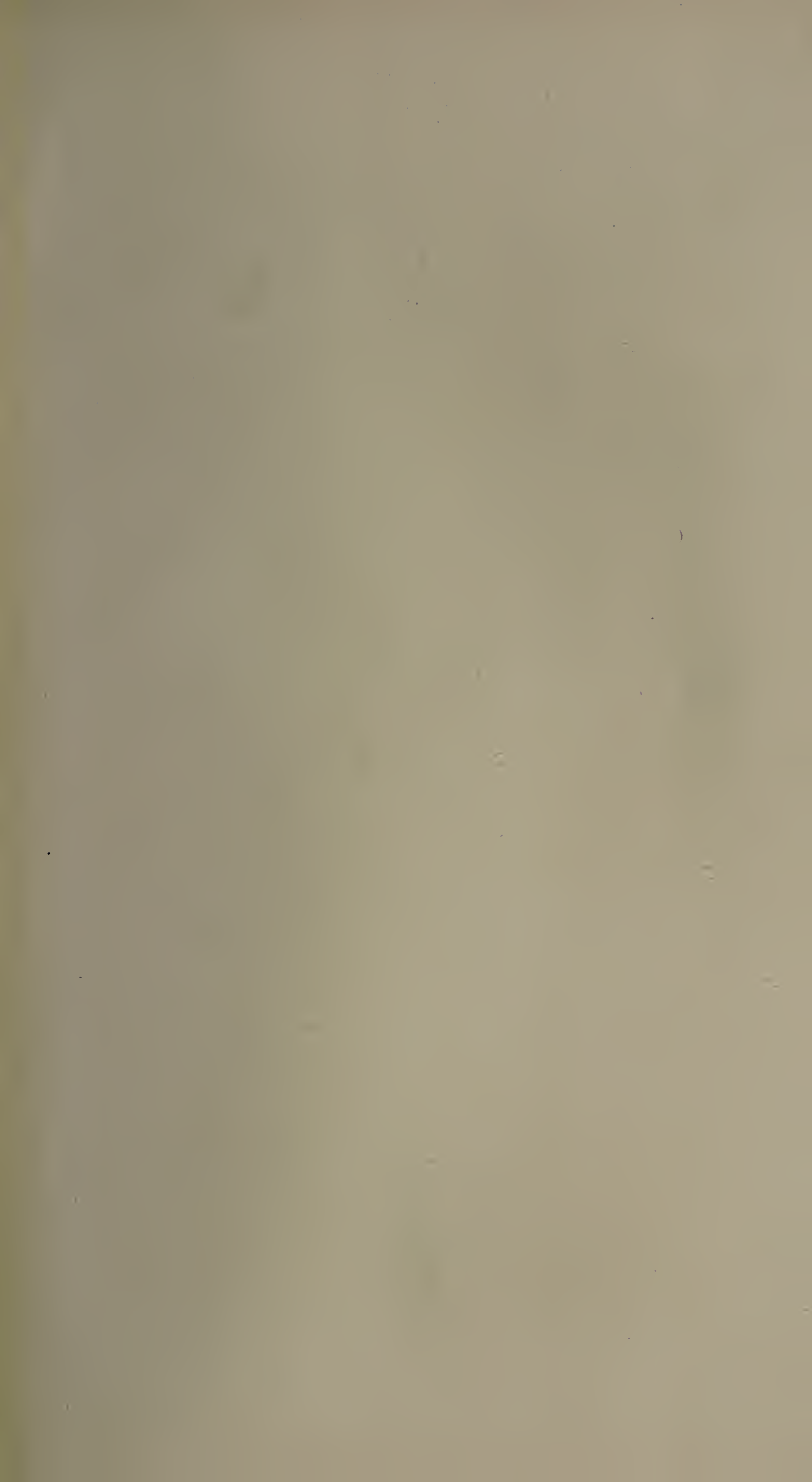



1.
1 a.
1 b.
2.
2 a.
2 b.
5.
5 a.
5 b.



Chromolith. Inst. von Albert Schütze Berlin

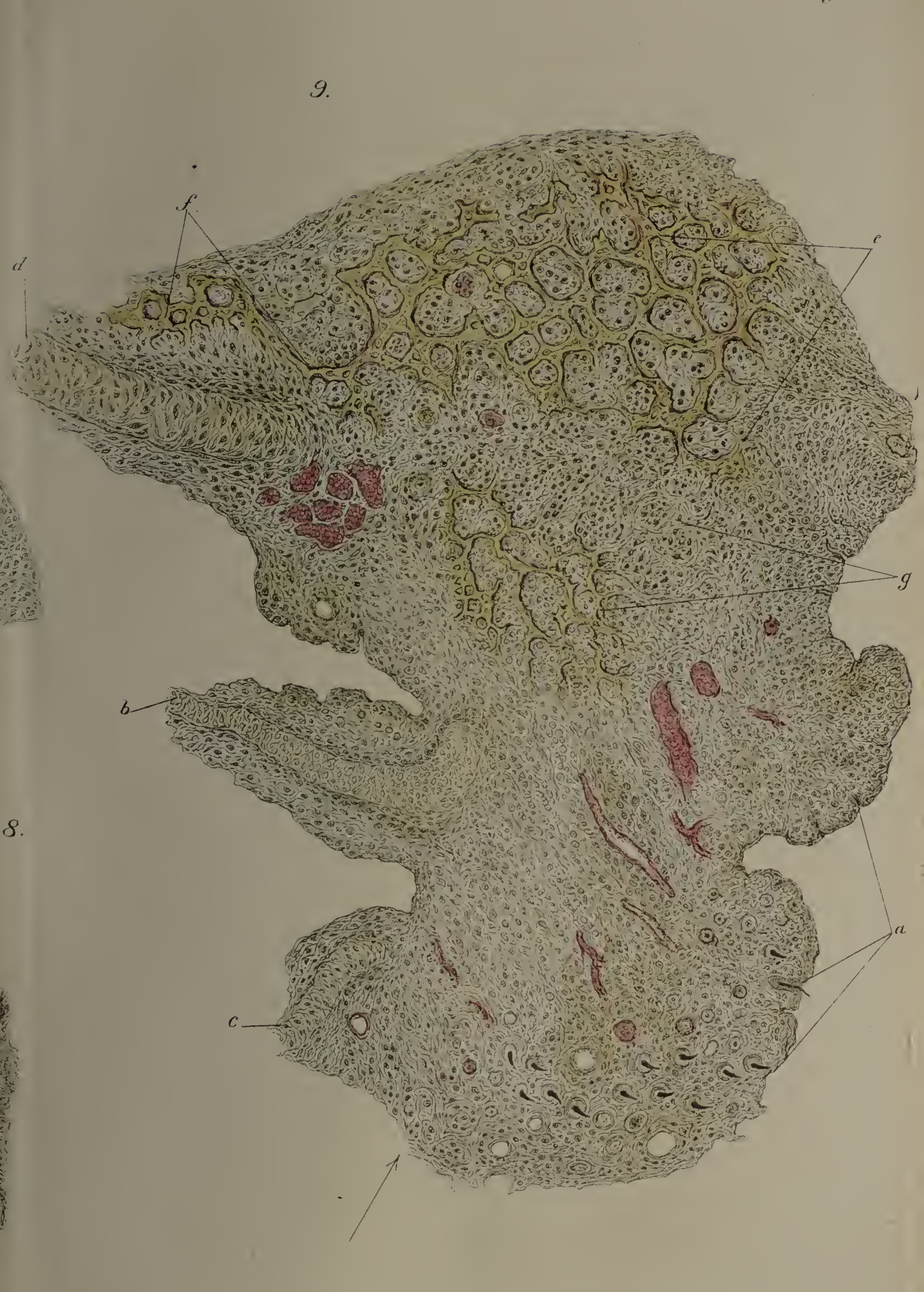


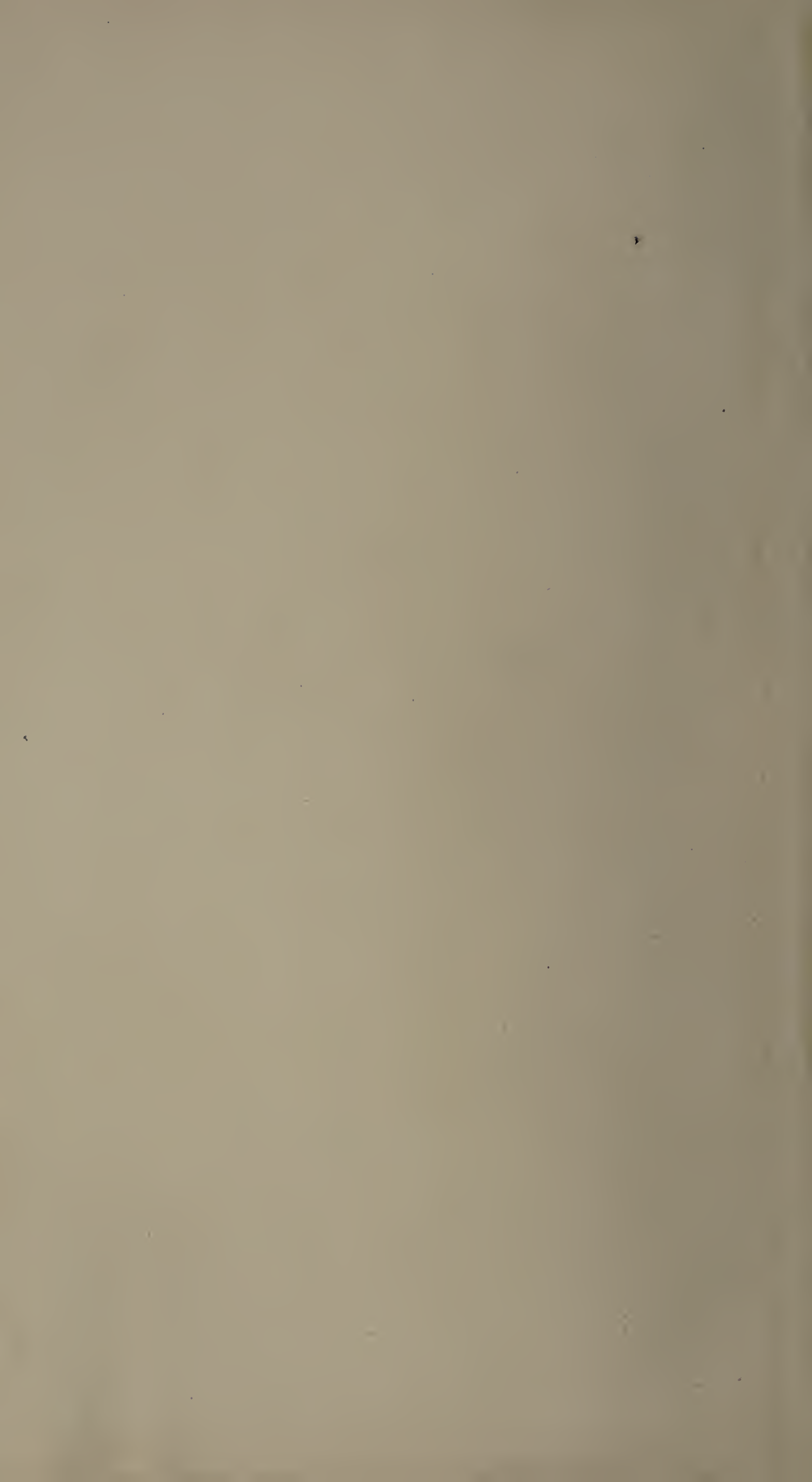


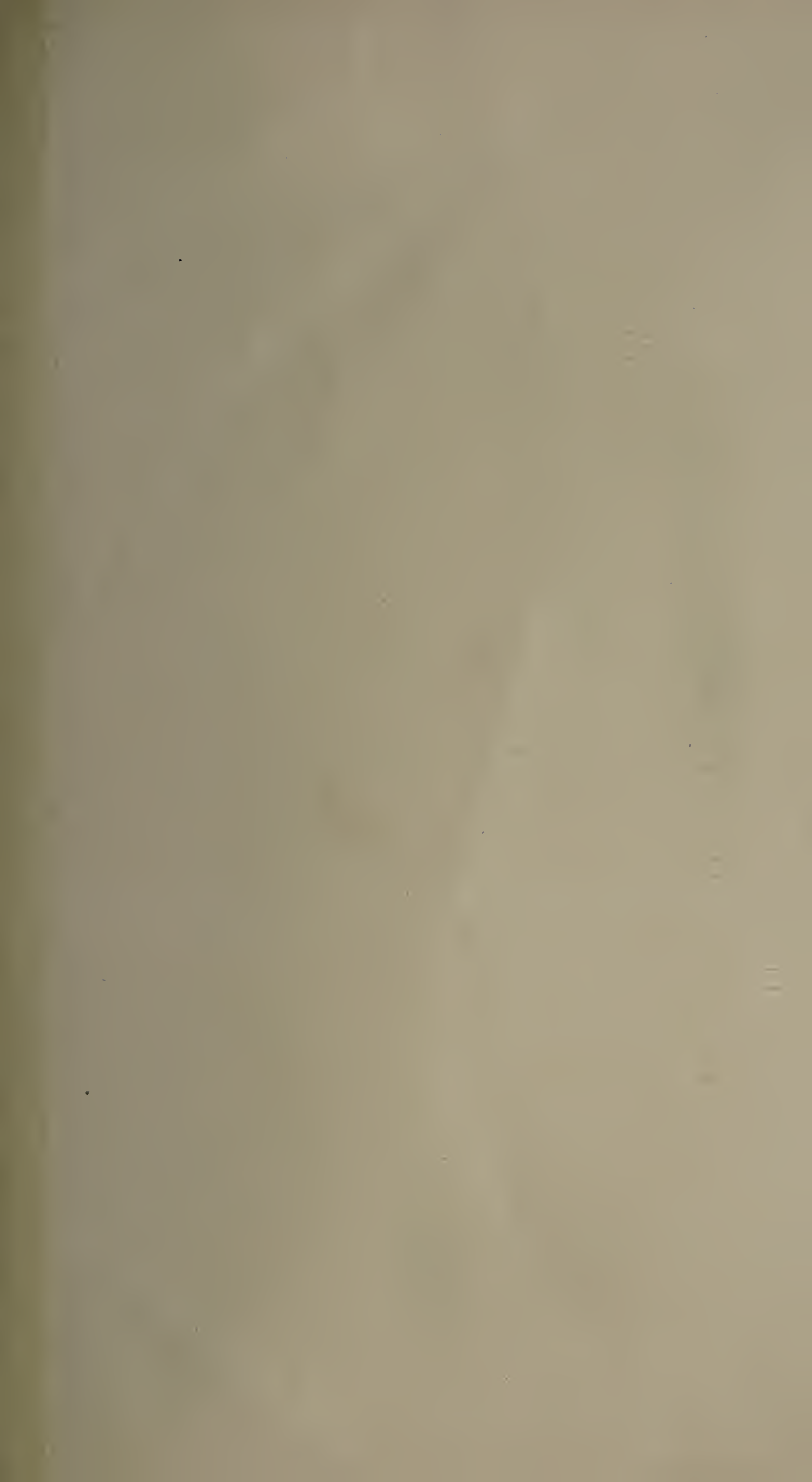
Virchow's Archiv Bd. LXXXV.

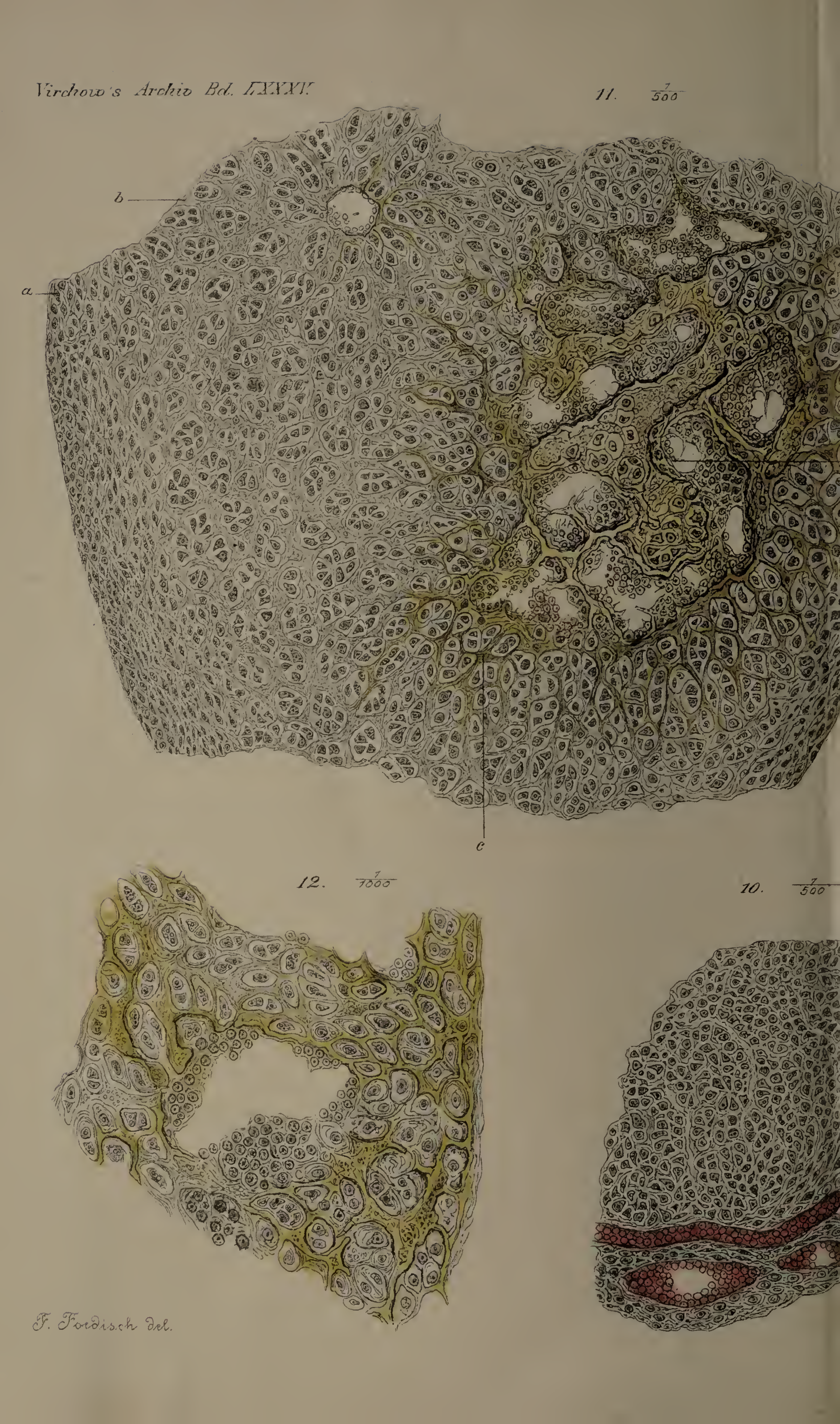


Taf. XI

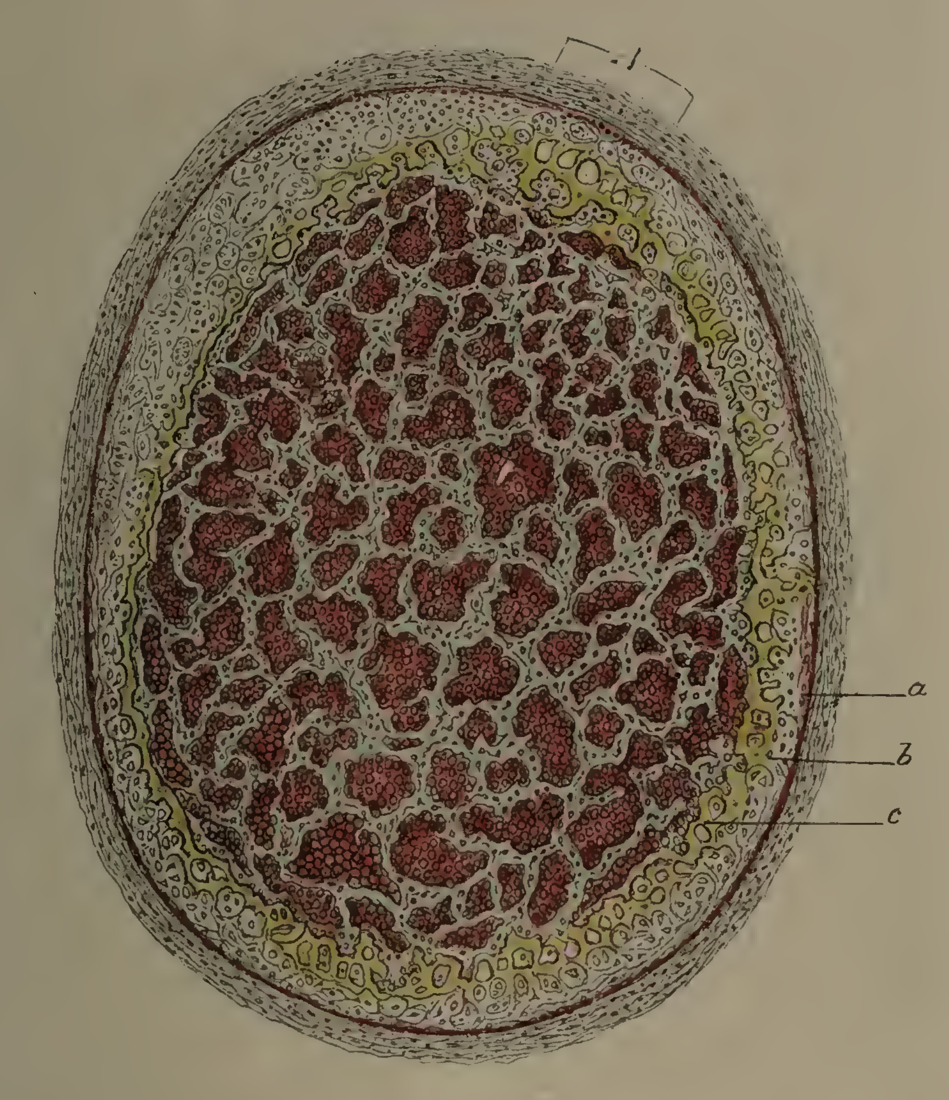







Virchow's Archiv Bd. LXXXV.
11.
1/500
a
b
c
12.
1/1000
10.
1/500
F. Fordisch del.

13.



d

14.

11a.

10a.



Albert Schütze Lith. Institut in Berlin.

